（新聞発表用）

1	販　売　名	リバロ錠 1mg、リバロ錠 2mg、リバロ OD 錠 1mg、リバロ OD 錠 2mg
2	一　般　名	ピタバスタチンカルシウム水和物
3	申 請 者 名	興和株式会社
4	成分・分量	リバロ錠 1mg、リバロ OD 錠 1mg（1 錠中にピタバスタチンカルシウム水和物をピタバスタチンカルシウムとして 1mg 含有） リバロ錠 2mg、リバロ OD 錠 2mg（1 錠中にピタバスタチンカルシウム水和物をピタバスタチンカルシウムとして 2mg 含有）
5	用法・用量	高コレステロール血症 通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1～2mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4mg までとする。 家族性高コレステロール血症 成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1～2mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4mg までとする。 小児：通常、10 歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして 1mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 2mg までとする。 （下線部は今回追加）
6	効能・効果	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症
7	備　　考	添付文書（案）を別紙として添付 本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤である。

1.8 添付文書（案）

添付文書(案)

日本標準商品分類番号	872189

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

日本薬局方ピタバスタチンカルシウム錠

リバロ錠1mg
リバロ錠2mg
リバロ錠4mg

LIVALO TAB. 1mg・2mg・4mg

規制区分: 処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

貯　　法: 気密容器、遮光、室温保存

使用期限: 外箱等に表示

	錠1mg	錠2mg	錠4mg
承認番号	21500AMZ00459	21500AMZ00460	22400AMX00047
薬価収載	2003年9月		2012年6月
販売開始	2003年9月		2012年6月
再審査結果	2013年12月		
再評価結果			
国際誕生	2003年7月		

禁忌(次の患者には投与しないこと)

(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2)重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者〔これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、肝障害を悪化させるおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)

(3)シクロスポリンを投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕(「相互作用」「薬物動態」の項参照)

(4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合に限ること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)

組成・性状

販売名	リバロ錠1mg	リバロ錠2mg	リバロ錠4mg
成分・含量	ピタバスタチンカルシウム水和物(1錠中ピタバスタチンカルシウムとして1.0mg)	ピタバスタチンカルシウム水和物(1錠中ピタバスタチンカルシウムとして2.0mg)	ピタバスタチンカルシウム水和物(1錠中ピタバスタチンカルシウムとして4.0mg)
添加物	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、カルナウバロウ	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色五号	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色五号、黄色三二酸化鉄
色調・剤形	白色・フィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色・割線入りフィルムコーティング錠	淡黄色・割線入りフィルムコーティング錠
外形	直径6.2mm 厚さ2.6mm 重量85mg	直径7.1mm 厚さ2.9mm 重量125mg	直径8.6mm 厚さ3.9mm 重量249mg
識別コード	KOWA 201	KOWA 202	KOWA 203

効能 · 効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

〔効能 · 効果に関連する使用上の注意〕

(1)適用の前に十分な検査を実施し、**高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症**であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

(2)家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

(3)小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。(「小児等への投与」の項参照)

(4)女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されている[1]ことも踏まえ、女児に対する本剤投与の要否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。(「副作用」「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) なお、国内臨床試験において女児に対する使用経験はない。

用法 · 用量

高コレステロール血症

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

家族性高コレステロール血症

成人: 通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

小児: 通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1mgを1日1回経口投与する。

なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日2mgまでとする。

＜参考＞

成人

	錠1mg	錠2mg	錠4mg
高コレステロール血症	○	○	○
家族性高コレステロール血症	○	○	○

小児

	錠1mg	錠2mg	錠4mg
高コレステロール血症	―	―	―
家族性高コレステロール血症	○	○	―

○：承認用法・用量あり　―：承認なし

〔用法 · 用量に関連する使用上の注意〕

(1)肝障害のある成人に投与する場合には、開始投与量を1日1mgとし、最大投与量は1日2mgまでとする。また、肝障害のある小児に投与する場合には、1日1mgを投与する。(「慎重投与」「薬物動態」の項参照)

(2)本剤は投与量(全身曝露量)の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が発現するので、4mgに増量する場合には、CK(CPK)上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。〔成人海外臨床試験において8mg以上の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止されている。〕

使用上の注意

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒者〔本剤は主に肝臓に多く分布して作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕

(2)腎障害又はその既往歴のある患者〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。〕

(3)フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、ニコチン酸を投与中の患者〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)

(4)甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患(筋ジストロフィー等)又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕

(5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(6)小児(「小児等への投与」の項参照)

2.重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。

(1)あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である**食事療法**を行い、更に**運動療法**や、高血圧 · 喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。

(2)肝機能検査を投与開始時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的(半年に1回等)に行うこと。

(3)投与中は**血中脂質値を定期的に検査**し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

3.相互作用

本剤は肝チトクローム P450(CYP)によりほとんど代謝されない(CYP2C9でわずかに代謝される)。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン(サンディミュン)(ネオーラル)	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症等の重篤な有害事象が発現しやすい。	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇(Cmax 6.6 倍、AUC 4.6 倍)する。

(2)原則併用禁忌(原則として併用しないこと)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととする。治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合

(3)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清	腎機能障害の有無にかかわらず、両剤とも横紋筋融解症が報告されている。
ニコチン酸	クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子：腎障害がある場合
コレスチラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性があるので、コレスチラミンの投与後十分な間隔をあけて本剤を投与することが望ましい。	同時投与により本剤の吸収が低下する可能性がある。
エリスロマイシン	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	左記薬剤により本剤の肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。(「薬物動態」の項参照)
リファンピシン	併用により本剤のCmaxが2.0倍、AUCが1.3倍に上昇したとの報告がある。	

4.副作用

成人：

承認時までに実施された臨床試験で、886 例中 197 例(22.2%)に副作用が認められた。自他覚症状の副作用は 50 例(5.6%)で、主な症状は腹痛、発疹、倦怠感、しびれ、そう痒などであった。臨床検査値に関する副作用は 167 例(18.8%)で、主なものは γ-GTP 上昇、CK(CPK)上昇、血清 ALT(GPT)上昇、血清 AST(GOT)上昇などであった。(承認時)

使用成績調査において、安全性解析対象症例 19,921 例中 1,082 例(5.4%)に副作用が認められた。(再審査終了時)

小児：

国内で実施された臨床試験では、全例(14 例)に副作用は認められなかった。海外で実施された臨床試験では、128 例中 20 例(15.6%)に副作用が認められた。主なものは頭痛、腹痛、筋肉痛などであった。(用法・用量追加承認時)

(1)重大な副作用

1)**横紋筋融解症**(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2)**ミオパチー**(頻度不明)：ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明な CK(CPK)の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

3)**肝機能障害、黄疸**(0.1%未満)：AST(GOT)、ALT(GPT)の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)**血小板減少**(頻度不明)：血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)**間質性肺炎**(頻度不明)：間質性肺炎があらわれる

ことがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1%～2.0%	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注1]	発疹、そう痒	蕁麻疹	紅斑
消化器	嘔気・悪心、胃不快感	口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎、下痢	
肝臓[注2]	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、AL-P上昇	
腎臓		頻尿、BUN上昇、血清クレアチニン上昇	
筋肉[注3]	CK(CPK)上昇、筋肉痛、脱力感	筋痙攣、ミオグロビン上昇	
精神神経系	頭痛・頭重感、しびれ、めまい	こわばり感、眠気、不眠	
血液	貧血	血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、白血球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化	
内分泌	テストステロン低下	アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH上昇、コルチゾール上昇	
その他	倦怠感、抗核抗体の陽性化	動悸、疲労感、皮膚疼痛、ほてり、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、尿潜血、尿酸値上昇、血清K上昇、血清P上昇、味覚異常、着色尿	脱毛

注1)このような場合には投与を中止すること。

注2)観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3)横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。

発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計から算出した。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)での周産期及び授乳期投与試験(1mg/kg以上)において分娩前又は分娩後の一時期に母動物の死亡が認められている。また、ウサギでの器官形成期投与試験(0.3mg/kg以上)において母動物の死亡が認められている。ラットに他のHMG-CoA還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更にヒトでは、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊娠3ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕

(2)授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7.小児等への投与

(1)小児に投与する場合は、運動の頻度や強度、CK(CPK)上昇に注意し、慎重に投与すること。〔小児では運動の頻度や強度が成人に比べて大きくなる場合があり、筋障害があらわれやすいおそれがある。〕

(2)低出生体重児、新生児、乳児又は10歳未満の小児に対する安全性は確立していない(国内において10歳未満、海外において6歳未満の小児等に対する使用経験はない)。

8.適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9.その他の注意

(1) HMG-CoA還元酵素阻害剤を中止しても持続する近位筋脱力、CK(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等を特徴とし、免疫抑制剤投与により回復した免疫性壊死性ミオパチーが報告されている。

(2)イヌの経口投与試験(3mg/kg/日以上を3ヵ月間、1mg/kg/日以上を12ヵ月間)で白内障の発現が認められている。なお、他の動物(ラット、サル)においては認められていない。

薬物動態

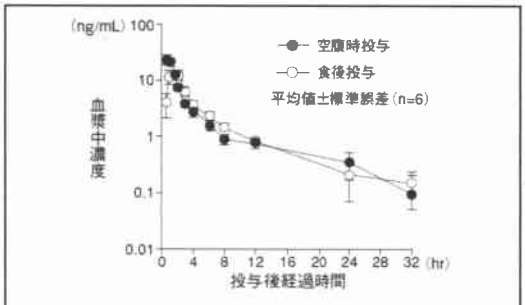
1.健康成人における体内動態

(1)単回経口投与時の血中濃度[2)]

健康成人男子各6例にピタバスタチンカルシウムとして2mg、4mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体と主代謝物であるラクトン体が認められた。2mg投与時の未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりである。未変化体の薬物動態に対する食事の影響は、食後単回投与では空腹

時単回投与に比べTmaxの遅延とCmaxの低下がみられたが、食後投与と空腹時投与でAUCに大きな差は認められなかった。

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
空腹時	0.8	26.1	58.8
食　後	1.8	16.8	54.3



健康成人男子にピタバスタチンカルシウム(2mg)を食後あるいは空腹時に単回経口投与したときの未変化体の血漿中濃度推移

(2)反復経口投与時の血中濃度 [2)3)]

健康成人男子6例に1日1回朝食後ピタバスタチンカルシウムとして4mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動態パラメータは下表のとおり、反復投与による変動は小さく、$T_{1/2}$は約11時間であった。[2)]

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
投与1日目	1.7	55.6	1.4	174	10.5
投与7日目	1.1	59.5	2.2	221	11.6

また、高齢者6例と非高齢者5例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを5日間反復経口投与したとき、両群の薬物動態パラメータに差は認められなかった。[3)]

2.肝機能障害者における体内動態

(1)肝硬変患者(外国人データ)[4)]

肝硬変患者12例と健康成人6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを単回経口投与したとき、血漿中濃度は健康成人に比しChild-Pugh grade Aの患者ではCmaxで1.3倍、AUCで1.6倍、Child-Pugh grade Bの患者ではCmaxで2.7倍、AUCで3.9倍を示した。

(2)脂肪肝 [5)]

肝機能障害者(脂肪肝)6例と肝機能正常者6例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動態への影響は少なかった。

3.腎機能障害者における体内動態 [6)]

腎機能障害(血清クレアチニン基準値上限の1.5倍以上3倍以下)を有する高コレステロール血症患者6例と腎機能が正常な高コレステロール血症患者6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、腎機能障害者の投与7日目の血漿中濃度は腎機能正常者に比しCmaxで1.7倍、AUCで1.9倍を示した。

4.小児における体内動態 [7)]

小児家族性高コレステロール血症患者(男児)各7例にピタバスタチンカルシウムとして1mg又は2mgを朝食前に単回経口投与したとき、投与1時間後の血漿中未変化体の濃度は下表のとおりであった。

投与量	投与1時間後の血漿中濃度(ng/mL)
1mg	22.79±11.34
2mg	32.17±17.65

(Mean±S.D.,n=7)

5.薬物相互作用

(1)*In vitro* 試験 [8)9)]

ピタバスタチンはCYP分子種のモデル基質に対する阻害試験では、CYP2C9の基質のトルブタミド、CYP3A4の基質のテストステロンの代謝に影響しなかった。[8)] また、ピタバスタチンの肝臓への取り込みに有機アニオントランスポーターOATP1B1(OATP-C/OATP2)が関与しており、シクロスポリン、エリスロマイシン及びリファンピシンによって取り込みが阻害された。[9)]

(2)臨床試験

1)シクロスポリン [10)]

健康成人男子6例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを6日間反復経口投与し、6日目の投与1時間前にシクロスポリン2mg/kgを単回経口投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで6.6倍、AUCで4.6倍に上昇した。

2)エリスロマイシン(外国人データ)[11)]

健康成人18例に1日4回エリスロマイシン500mgを6日間反復経口投与し、4日目の朝にピタバスタチン4mgを併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで3.6倍、AUCで2.8倍に上昇した。

3)リファンピシン(外国人データ)[12)]

健康成人18例に1日1回リファンピシン600mgを15日間反復経口投与し、11～15日目に1日1回ピタバスタチン4mgを併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで2.0倍、AUCで1.3倍に上昇した。

4)フィブラート系薬剤(外国人データ)[13)]

健康成人24例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして4mgを6日間反復経口投与し、8日目からフェノフィブラート又はゲムフィブロジルを7日間併用投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度(AUC)はフェノフィブラートで1.2倍、ゲムフィブロジルで1.4倍に上昇した。

6.尿中排泄 [2)]

健康成人男子各6例にピタバスタチンカルシウムとして2mg、4mgを単回経口投与したとき、尿中排泄率は低く、未変化体で0.6%未満、ラクトン体で1.3%未満、合計でも2%未満であった。

健康成人男子6例にピタバスタチンカルシウムとして4mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、未変化体及びラクトン体の尿中排泄量は初回から7回目の投与まで増加を示さず、投与終了とともに速やかに減少した。

7.代謝 [3)14)~16)]

ピタバスタチンは、体内でラクトン体への環化、側鎖のβ酸化、キノリン環の水酸化及びグルクロン酸あるいはタウリン抱合化等により代謝され、主たる排泄経路は糞中排泄であった(ラット、イヌ)。[14)15)]

ヒトにおいては、血液中では未変化体及び主代謝物であるラクトン体が認められ、その他の代謝物としてはプロパン酸誘導体、8位水酸化体がわずかに認められた。尿中では未変化体、ラクトン体、デヒドロラクトン体、8位水酸化体及びこれらの抱合体がいずれもわずかに認められた。[3)16)]

8.薬物代謝酵素 [8)]

ピタバスタチンは、ヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験においてわずかに代謝され、主にCYP2C9により8位水酸化体を生じた(*in vitro*)。

9.血漿蛋白結合率 [8)]

ピタバスタチンの血漿蛋白結合率は高く、ヒト血漿及び4%ヒト血清アルブミンで99.5～99.6%、0.06%ヒトα1酸性糖蛋白で94.3～94.9%であった(*in vitro*)。

臨床成績

1.臨床効果

成人：高コレステロール血症(家族性高コレステロール血症を含む) [17)~23)]

高コレステロール血症患者(家族性高コレステロール血症患者を含む)を対象とした臨床試験(二重盲検比較試験を含む)で、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後1～4mgを8～104週間投与した862例の集計成績において、確実な血清脂質改善効果が認められた。投与8週時の総コレステロール低下率は28%、LDL-コレステロール低下率は40%、トリグリセリド低下率は投与前150mg/dL以上の症例で26%であった。高齢者における検討では、総コレステロール低下率は非高齢者との間に差は認められなかった。[17)~23)]

また、高コレステロール血症患者を対象とした28～52週間長期投与試験(1日1回夕食後1～4mgを投与)において、持続的かつ安定した血清脂質改善効果が認められた。[22)] さらに、家族性高コレステロール血症患者を対象にした52～104週間長期投与試験(1日1回夕食後2mgを8週間投与し、その後4mgに増量して投与)においても安定した総コレステロール値、LDL-コレステロール値の低下が認められた。[23)]

小児：家族性高コレステロール血症 [7)]

10～15歳の家族性高コレステロール血症患者(男児)を対象にピタバスタチンカルシウムとして1日1回朝食前1mg又は2mgを52週間投与した試験において、LDL-コレステロールのベースラインを共変量とした投与8週時及び12週時の繰り返し測定型共分散分析の結果、LDL-コレステロール変化率の最小二乗平均[95%信頼区間]は、1mg群(7例)では-27.258[-34.003, -20.513]%、2mg群(7例)では-34.273[-41.018, -27.528]%と有意なLDL-コレステロール低下効果を示し($p<0.001$)、その効果は52週まで維持された。

2.高齢者における血中ステロイドホルモンに及ぼす影響 [20)]

年齢70歳以上の高コレステロール血症患者34例を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与した結果、血中ステロイドホルモンにおいて問題となる変動は認められなかった。

3.糖尿病合併例における糖代謝に及ぼす影響 [21)]

インスリン非依存型糖尿病を伴う高コレステロール血症患者33例を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与したところ、血糖コントロールに及ぼす影響は少なかった。

薬効薬理

ピタバスタチンは、コレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害することにより、肝臓でのコレステロール合成を阻害する。その結果、肝臓のLDL受容体の発現が促進し、血液中から肝臓へのLDLの取り込み促進により血漿総コレステロールが低下する。

また、肝臓での持続的なコレステロール合成阻害により血液中へのVLDL分泌が減少し、血漿トリグリセリドが低下する。

1.HMG-CoA還元酵素阻害作用 [24)]

ピタバスタチンは、ラット肝ミクロゾームを用いた試験において、HMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害し、阻害作用のIC_{50}値は6.8nMであった(*in vitro*)。

2.コレステロール合成阻害作用 [24)25)]

ピタバスタチンは、ヒト肝癌由来細胞(HepG2)を用いた試験において、コレステロール合成を濃度依存的に阻害した(*in vitro*)。[25)] また、経口投与した場合のコレステロール合成阻害作用は肝臓に選択的であった(ラット)。[24)]

3.血漿脂質低下作用 [24)26)]

ピタバスタチンの経口投与により、血漿総コレステロール、血漿トリグリセリドは有意に低下した(イヌ、モルモット)。

4.脂質蓄積及び内膜肥厚抑制作用 [27)28)]

ピタバスタチンは、酸化LDLを負荷したマクロファージ(マウス単球由来株細胞)においてコレステロールエステルの蓄積を抑制した(*in vitro*)。[27)] また、経口投与により頚動脈擦過モデルにおける内膜肥厚を有意に抑制した(ウサギ)。[28)]

5.作用機序

(1)LDL受容体発現促進作用 [25)26)29)]

ピタバスタチンは、HepG2細胞においてLDL受容体mRNAの発現を促進し、LDLの結合量、取り込み量、アポB分解量が増加した(*in vitro*)。[25)29)] また、経口投与により用量依存的にLDL受容体の発現を促進した(モルモット)。[26)]

(2)VLDL分泌低下作用 [26)]

ピタバスタチンの経口投与により、VLDL-トリグリセリドの分泌は有意に低下した(モルモット)。

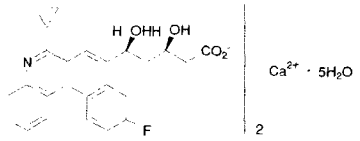
1.8 添付文書（案）

有効成分に関する理化学的知見

一般名: ピタバスタチンカルシウム水和物(Pitavastatin Calcium Hydrate)

化学名: Monocalcium bis{(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate}pentahydrate

構造式:



分子式: $C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$

分子量: 971.06

性　状: 白色～微黄色の粉末である。メタノールに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。結晶多形が認められる。

承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈小児の家族性高コレステロール血症〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

包　装

リバロ錠 1mg	PTP: 100 錠、140 錠(14 錠×10)、500 錠、700 錠(14 錠×50) プラスチックボトル: 500 錠
リバロ錠 2mg	PTP: 100 錠、140 錠(14 錠×10)、500 錠、700 錠(14 錠×50)、1000 錠 プラスチックボトル: 500 錠
リバロ錠 4mg	PTP: 100 錠

主要文献

1) Castelli WP.: Am. J. Med., 76(2A). 4(1984)
2) 中谷矩章他: 臨床医薬, **17**. 741(2001)
3) 中谷矩章他: 臨床医薬, **17**. 957(2001)
4) 興和(株)社内資料: 肝硬変患者における薬物動態
5) 森　治樹他: 臨床医薬, **19**. 371(2003)
6) 再審査報告書(リバロ錠 1mg・2mg)
7) 興和(株)社内資料: 小児臨床試験(国内第 III 相試験)
8) Fujino H. et al.: 薬物動態, **14**. 415(1999)
9) Hirano M. et al.: Drug Metab. Dispos., **34**. 1229(2006)
10) 蓮沼智子他: 臨床医薬, **19**. 381(2003)
11) 興和(株)社内資料: エリスロマイシンとの相互作用
12) 興和(株)社内資料: リファンピシンとの相互作用
13) Mathew P.: 診療と新薬, **40**. 779(2003)
14) Kojima J. et al.: Biol. Pharm. Bull., **22**. 142(1999)
15) Fujino H. et al.: 薬物動態, **14**. 79(1999)
16) 興和(株)社内資料: 健康成人男子における代謝物
17) 中谷矩章他: 臨床医薬, **17**. 789(2001)
18) 佐々木淳他: 臨床医薬, **17**. 807(2001)
19) 齋藤　康他: 臨床医薬, **17**. 829(2001)
20) 大内尉義他: Geriat. Med., **39**. 849(2001)
21) 山田信博他: 臨床医薬, **17**. 945(2001)
22) 寺本民生他: 臨床医薬, **17**. 885(2001)
23) 馬渕　宏他: 臨床医薬, **17**. 915(2001)
24) Aoki T. et al.: Arzneimittelforschung, **47**. 904(1997)
25) Morikawa S. et al.: J. Atheroscler. Thromb., **7**. 138(2000)
26) Suzuki H. et al.: Atherosclerosis, **146**. 259(1999)
27) 興和(株)社内資料: 脂質蓄積抑制作用
28) Kitahara M. et al.: Jpn. J. Pharmacol., **77**. 117(1998)
29) 中川俊次他: 薬理と治療, **29**. 51(2001)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

興和株式会社　医薬事業部　医薬学術部

〒103-8433　東京都中央区日本橋本町 3-4-14

製品情報お問い合わせ先

興和株式会社　医薬事業部　くすり相談センター

電話　0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元　興和株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

販売元　興和創薬株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

提携　日産化学工業株式会社

1.8 添付文書（案）

添付文書(案)

日本標準商品分類番号	872189

HMG-CoA還元酵素阻害剤

リバロOD錠1mg
リバロOD錠2mg
リバロOD錠4mg

LIVALO OD TAB. 1mg・2mg・4mg

(ピタバスタチンカルシウム水和物口腔内崩壊錠)

規制区分: 処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

貯　法: 気密容器、遮光、室温保存
「取扱い上の注意」の項参照

使用期限: 外箱等に表示

	OD錠1mg	OD錠2mg	OD錠4mg
承認番号	22500AMX00106	22500AMX00107	22500AMX01557
薬価収載	2013年6月		2013年12月
販売開始	2013年7月		2013年12月
再審査期間			
国際誕生	2003年7月		

禁忌(次の患者には投与しないこと)

(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2)重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者〔これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、肝障害を悪化させるおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)

(3)シクロスポリンを投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕(「相互作用」「薬物動態」の項参照)

(4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合に限ること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)

組成・性状

販売名	リバロOD錠1mg	リバロOD錠2mg	リバロOD錠4mg
成分・含量	ピタバスタチンカルシウム水和物(1錠中ピタバスタチンカルシウムとして1.0mg)	ピタバスタチンカルシウム水和物(1錠中ピタバスタチンカルシウムとして2.0mg)	ピタバスタチンカルシウム水和物(1錠中ピタバスタチンカルシウムとして4.0mg)
添加物	D-マンニトール、クロスポビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ヒプロメロース、塩化カルシウム水和物、スクラロース、l-メントール、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、キシリトール、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ステアリン酸カルシウム、香料		
色調・剤形	白色～帯黄白色、円形の素錠で淡黄色～濃黄色の斑点がある。	白色～帯黄白色、円形の割線入り素錠で淡黄色～濃黄色の斑点がある。	

販売名	リバロOD錠1mg	リバロOD錠2mg	リバロOD錠4mg
外形	直径7mm 厚さ3.4mm 重量120mg	直径8mm 厚さ3.6mm 重量160mg	直径9.5mm 厚さ5.2mm 重量320mg
識別コード	Kowa 111	Kowa 112	Kowa 113

効能・効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

(1)適用の前に十分な検査を実施し、**高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症**であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

(2)家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

(3)小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。(「小児等への投与」の項参照)

(4)女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されていることも踏まえ、女児に対する本剤投与の要否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。(「副作用」「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) なお、国内臨床試験において女児に対する使用経験はない。

用法・用量

高コレステロール血症

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

家族性高コレステロール血症

成人: 通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

小児: 通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1mgを1日1回経口投与する。

なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日2mgまでとする。

＜参考＞

成人

	OD錠 1mg	OD錠 2mg	OD錠 4mg
高コレステロール血症	○	○	○
家族性高コレステロール血症	○	○	○

小児

	OD錠 1mg	OD錠 2mg	OD錠 4mg
高コレステロール血症	－	－	－
家族性高コレステロール血症	○	○	－

○：承認用法・用量あり　－：承認なし

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

(1)肝障害のある成人に投与する場合には、開始投与量を1日1mgとし、最大投与量は1日2mgまでとする。また、肝障害のある小児に投与する場合には、1日1mgを投与する。(「慎重投与」「薬物動態」の項参照)

(2)本剤は投与量(全身曝露量)の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が発現するので、4mgに増量する場合には、CK(CPK)上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。〔成人海外臨床試験において8mg以上の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止されている。〕

(3)本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

使用上の注意

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒者〔本剤は主に肝臓に多く分布して作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕

(2)腎障害又はその既往歴のある患者〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。〕

(3)フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、ニコチン酸を投与中の患者〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)

(4)甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患(筋ジストロフィー等)又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕

(5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(6)小児(「小児等への投与」の項参照)

2.重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。

(1)あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である**食事療法**を行い、更に**運動療法**や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。

(2)肝機能検査を投与開始時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的(半年に1回等)に行うこと。

(3)投与中は**血中脂質値を定期的に検査**し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

3.相互作用

本剤は肝チトクローム P450(CYP)によりほとんど代謝されない(CYP2C9でわずかに代謝される)。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン(サンディミュン)(ネオーラル)	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症等の重篤な有害事象が発現しやすい。	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇(Cmax 6.6倍、AUC 4.6倍)する。

(2)原則併用禁忌(原則として併用しないこと)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととする。治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合

1.8 添付文書（案）

(3)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	腎機能障害の有無にかかわらず、両剤とも横紋筋融解症が報告されている。
ニコチン酸		危険因子：腎障害がある場合
コレスチラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性があるので、コレスチラミンの投与後十分な間隔をあけて本剤を投与することが望ましい。	同時投与により本剤の吸収が低下する可能性がある。
エリスロマイシン	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	左記薬剤により本剤の肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。(「薬物動態」の項参照)
リファンピシン	併用により本剤のCmaxが2.0倍、AUCが1.3倍に上昇したとの報告がある。	

4.副作用

成人:

リバロ錠の承認時までに実施された臨床試験で、886例中197例(22.2%)に副作用が認められた。自他覚症状の副作用は50例(5.6%)で、主な症状は腹痛、発疹、倦怠感、しびれ、そう痒などであった。臨床検査値に関する副作用は167例(18.8%)で、主なものはγ-GTP上昇、CK(CPK)上昇、血清ALT(GPT)上昇、血清AST(GOT)上昇などであった。(承認時)

リバロ錠の使用成績調査において、安全性解析対象症例19,921例中1,082例(5.4%)に副作用が認められた。(再審査終了時)

小児:

リバロ錠の国内で実施された臨床試験では、全例(14例)に副作用は認められなかった。海外で実施された臨床試験では、128例中20例(15.6%)に副作用が認められた。主なものは頭痛、腹痛、筋肉痛などであった。(用法・用量追加承認時)

(1)重大な副作用

1)横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2)ミオパチー(頻度不明): ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK(CPK)の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

3)肝機能障害、黄疸(0.1%未満): AST(GOT)、ALT(GPT)の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)血小板減少(頻度不明): 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)間質性肺炎(頻度不明): 間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1%～2.0%	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注1)]	発疹、そう痒	蕁麻疹	紅斑
消化器	嘔気・悪心、胃不快感	口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎、下痢	
肝臓[注2)]	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、AL-P上昇	
腎臓		頻尿、BUN上昇、血清クレアチニン上昇	
筋肉[注3)]	CK(CPK)上昇、筋肉痛、脱力感	筋痙攣、ミオグロビン上昇	
精神神経系	頭痛・頭重感、しびれ、めまい	こわばり感、眠気、不眠	
血液	貧血	血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、白血球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化	

1.8 添付文書（案）

	0.1%～2.0%	0.1%未満	頻度不明
内分泌	テストステロン低下	アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH上昇、コルチゾール上昇	
その他	倦怠感、抗核抗体の陽性化	動悸、疲労感、皮膚疼痛、ほてり、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、尿潜血、尿酸値上昇、血清K上昇、血清P上昇、味覚異常、着色尿	脱毛

注 1)このような場合には投与を中止すること。
注 2)観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注 3)横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。
発現頻度はリバロ錠の承認時及び使用成績調査の合計から算出した。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)での周産期及び授乳期投与試験(1mg/kg以上)において分娩前又は分娩後の一時期に母動物の死亡が認められている。また、ウサギでの器官形成期投与試験(0.3mg/kg以上)において母動物の死亡が認められている。ラットに他のHMG-CoA還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更にヒトでは、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊娠3ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕

(2)授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7.小児等への投与

(1)小児に投与する場合は、運動の頻度や強度、CK(CPK)上昇に注意し、慎重に投与すること。〔小児では運動の頻度や強度が成人に比べて大きくなる場合があり、筋障害があらわれやすいおそれがある。〕

(2)低出生体重児、新生児、乳児又は10歳未満の小児に対する安全性は確立していない(国内において10歳未満、海外において6歳未満の小児等に対する使用経験はない)。

8.適用上の注意

(1)服用時: 本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

(2)薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9.その他の注意

(1) HMG-CoA還元酵素阻害剤を中止しても持続する近位筋脱力、CK(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等を特徴とし、免疫抑制剤投与により回復した免疫性壊死性ミオパチーが報告されている。

(2)イヌの経口投与試験(3mg/kg/日以上を3ヵ月間、1mg/kg/日以上を12ヵ月間)で白内障の発現が認められている。なお、他の動物(ラット、サル)においては認められていない。

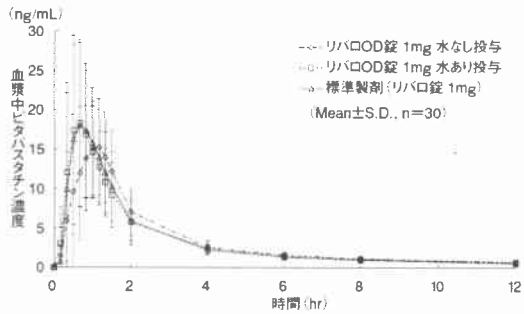
薬物動態

1.生物学的同等性試験 [2)3)]

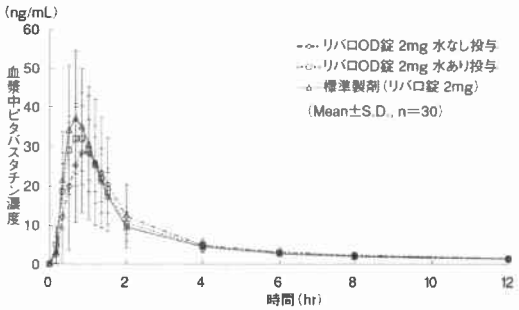
リバロOD錠1mg及びリバロ錠1mg、各1錠をクロスオーバー法により健康成人男子に絶食後経口投与したとき、リバロOD錠1mgは、水なし投与、水あり投与ともにリバロ錠1mgと生物学的に同等であることが確認された。[2)] 同様に、リバロOD錠2mgにおいてもリバロ錠2mgとの生物学的同等性が確認された。[3)]

		評価パラメータ		参考パラメータ
		AUC_{0-t} [注)] (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
リバロOD錠1mg	水なし投与	42.6±16.2	19.22±7.63	1.01±0.36
	水あり投与	42.1±16.4	20.78±10.59	0.78±0.32
リバロ錠1mg		40.0±14.6	21.92±10.68	0.86±0.40
リバロOD錠2mg	水なし投与	87.4±26.1	34.72±14.77	0.94±0.34
	水あり投与	90.1±33.4	36.36±14.48	0.75±0.21
リバロ錠2mg		87.4±29.4	39.37±14.44	0.67±0.15

注)最終観測時間までのAUC　　(Mean±S.D., n=30)



健康成人男子にリバロ錠1mg及びリバロOD錠1mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移



健康成人男子にリバロ錠2mg及びリバロOD錠2mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移

また、リバロOD錠4mgは「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、リバロOD錠2mgを標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

2.肝機能障害者における体内動態

(1)肝硬変患者(外国人データ)[4]

肝硬変患者12例と健康成人6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを単回経口投与したとき、血漿中濃度は健康成人に比しChild-Pugh grade Aの患者ではCmaxで1.3倍、AUCで1.6倍、Child-Pugh grade Bの患者ではCmaxで2.7倍、AUCで3.9倍を示した。

(2)脂肪肝 [5]

肝機能障害者(脂肪肝)6例と肝機能正常者6例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動態への影響は少なかった。

3.腎機能障害者における体内動態 [6]

腎機能障害(血清クレアチニン基準値上限の1.5倍以上3倍以下)を有する高コレステロール血症患者6例と腎機能が正常な高コレステロール血症患者6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、腎機能障害者の投与7日目の血漿中濃度は腎機能正常者に比しCmaxで1.7倍、AUCで1.9倍を示した。

4.小児における体内動態 [7]

小児家族性高コレステロール血症患者(男児)各7例にピタバスタチンカルシウムとして1mg又は2mgを朝食前に単回経口投与したとき、投与1時間後の血漿中未変化体の濃度は下表のとおりであった。

投与量	投与1時間後の血漿中濃度(ng/mL)
1mg	22.79±11.34
2mg	32.17±17.65

(Mean±S.D., n=7)

5.薬物相互作用

(1)*In vitro* 試験 [8][9]

ピタバスタチンはCYP分子種のモデル基質に対する阻害試験では、CYP2C9の基質のトルブタミド、CYP3A4の基質のテストステロンの代謝に影響しなかった。[8] また、ピタバスタチンの肝臓への取り込みに有機アニオントランスポーターOATP1B1(OATP-C/OATP2)が関与しており、シクロスポリン、エリスロマイシン及びリファンピシンによって取り込みが阻害された。[9]

(2)臨床試験

1)シクロスポリン [10]

健康成人男子6例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを6日間反復経口投与し、6日目の投与1時間前にシクロスポリン2mg/kgを単回経口投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで6.6倍、AUCで4.6倍に上昇した。

2)エリスロマイシン(外国人データ)[11]

健康成人18例に1日4回エリスロマイシン500mgを6日間反復経口投与し、4日目の朝にピタバスタチン4mgを併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで3.6倍、AUCで2.8倍に上昇した。

3)リファンピシン(外国人データ)[12]

健康成人18例に1日1回リファンピシン600mgを15日間反復経口投与し、11～15日目に1日1回ピタバスタチン4mgを併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで2.0倍、AUCで1.3倍に上昇した。

4)フィブラート系薬剤(外国人データ)[13]

健康成人24例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして4mgを6日間反復経口投与し、8日目からフェノフィブラート又はゲムフィブロジルを7日間併用投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度(AUC)はフェノフィブラートで1.2倍、ゲムフィブロジルで1.4倍に上昇した。

6. 尿中排泄 [14]

健康成人男子各6例にピタバスタチンカルシウムとして2mg、4mgを単回経口投与したとき、尿中排泄率は低く、未変化体で0.6%未満、ラクトン体で1.3%未満、合計でも2%未満であった。

健康成人男子6例にピタバスタチンカルシウムとして4mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、未変化体及びラクトン体の尿中排泄量は初回から7回目の投与まで増加を示さず、投与終了とともに速やかに減少した。

7.代謝 [15]～[18]

ピタバスタチンは、体内でラクトン体への環化、側鎖のβ酸化、キノリン環の水酸化及びグルクロン酸あるいはタウリン抱合化等により代謝され、主たる排泄経路は糞中排泄であった(ラット、イヌ)。[15][16]

ヒトにおいては、血液中では未変化体及び主代謝物であるラクトン体が認められ、その他の代謝物としてはプロパン酸誘導体、8位水酸化体がわずかに認められた。尿中では未変化体、ラクトン体、デヒドロラクトン体、8位水酸化体及びこれらの抱合体がいずれもわずかに認められた。[17][18]

8.薬物代謝酵素 [8]

ピタバスタチンは、ヒト肝ミクロゾームを用いた代謝

試験においてわずかに代謝され、主に CYP2C9 により 8 位水酸化体を生じた(*in vitro*)。

9.血漿蛋白結合率 [8)]

ピタバスタチンの血漿蛋白結合率は高く、ヒト血漿及び 4%ヒト血清アルブミンで 99.5～99.6%、0.06%ヒト α_1 酸性糖蛋白で 94.3～94.9%であった(*in vitro*)。

臨床成績

1.臨床効果

成人：高コレステロール血症（家族性高コレステロール血症を含む） [19)～25)]

高コレステロール血症患者(家族性高コレステロール血症患者を含む)を対象とした臨床試験(二重盲検比較試験を含む)で、ピタバスタチンカルシウムとして 1 日 1 回夕食後 1～4mg を 8～104 週間投与した 862 例の集計成績において、確実な血清脂質改善効果が認められた。投与 8 週時の総コレステロール低下率は 28%、LDL-コレステロール低下率は 40%、トリグリセリド低下率は投与前 150mg/dL 以上の症例で 26%であった。高齢者における検討では、総コレステロール低下率は非高齢者との間に差は認められなかった。[19)～25)]

また、高コレステロール血症患者を対象とした 28～52 週間長期投与試験(1 日 1 回夕食後 1～4mg を投与)において、持続的かつ安定した血清脂質改善効果が認められた。[24)] さらに、家族性高コレステロール血症患者を対象にした 52～104 週間長期投与試験(1 日 1 回夕食後 2mg を 8 週間投与し、その後 4mg に増量して投与)においても安定した総コレステロール値、LDL-コレステロール値の低下が認められた。[25)]

小児：家族性高コレステロール血症 [7)]

10～15 歳の家族性高コレステロール血症患者(男児)を対象にピタバスタチンカルシウムとして 1 日 1 回朝食前 1mg 又は 2mg を 52 週間投与した試験において、LDL-コレステロールのベースラインを共変量とした投与 8 週時及び 12 週時の繰り返し測定型共分散分析の結果、LDL-コレステロール変化率の最小二乗平均[95%信頼区間]は、1mg 群(7 例)では-27.258[-34.003、-20.513]%、2mg 群(7 例)では-34.273[-41.018、-27.528]%と有意な LDL-コレステロール低下効果を示し($p<0.001$)、その効果は 52 週まで維持された。

2.高齢者における血中ステロイドホルモンに及ぼす影響 [22)]

年齢 70 歳以上の高コレステロール血症患者 34 例を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして 1 日 1 回夕食後 2mg を 8 週間投与した結果、血中ステロイドホルモンにおいて問題となる変動は認められなかった。

3.糖尿病合併例における糖代謝に及ぼす影響 [23)]

インスリン非依存型糖尿病を伴う高コレステロール血症患者 33 例を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして 1 日 1 回夕食後 2mg を 8 週間投与したところ、血糖コントロールに及ぼす影響は少なかった。

薬効薬理

ピタバスタチンは、コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を拮抗的に阻害することにより、肝臓でのコレステロール合成を阻害する。その結果、肝臓の LDL 受容体の発現が促進し、血液中から肝臓への LDL の取り込み促進により血漿総コレステロールが低下する。

また、肝臓での持続的なコレステロール合成阻害により血液中への VLDL 分泌が減少し、血漿トリグリセリドが低下する。

1.HMG-CoA 還元酵素阻害作用 [26)]

ピタバスタチンは、ラット肝ミクロゾームを用いた試験において、HMG-CoA 還元酵素を拮抗的に阻害し、阻害作用の IC_{50} 値は 6.8nM であった(*in vitro*)。

2.コレステロール合成阻害作用 [26)27)]

ピタバスタチンは、ヒト肝癌由来細胞(HepG2)を用いた試験において、コレステロール合成を濃度依存的に阻害した(*in vitro*)。[27)] また、経口投与した場合のコレステロール合成阻害作用は肝臓に選択的であった(ラット)。[26)]

3.血漿脂質低下作用 [26)28)]

ピタバスタチンの経口投与により、血漿総コレステロール、血漿トリグリセリドは有意に低下した(イヌ、モルモット)。

4.脂質蓄積及び内膜肥厚抑制作用 [29)30)]

ピタバスタチンは、酸化 LDL を負荷したマクロファージ(マウス単球由来株細胞)においてコレステロールエステルの蓄積を抑制した(*in vitro*)。[29)] また、経口投与により頚動脈擦過モデルにおける内膜肥厚を有意に抑制した(ウサギ)。[30)]

5.作用機序

(1)LDL 受容体発現促進作用 [27)28)31)]

ピタバスタチンは、HepG2 細胞において LDL 受容体 mRNA の発現を促進し、LDL の結合量、取り込み量、アポ B 分解量が増加した(*in vitro*)。[27)31)] また、経口投与により用量依存的に LDL 受容体の発現を促進した(モルモット)。[28)]

(2)VLDL 分泌低下作用 [28)]

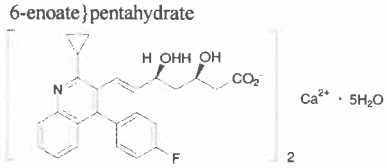
ピタバスタチンの経口投与により、VLDL-トリグリセリドの分泌は有意に低下した(モルモット)。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：ピタバスタチンカルシウム水和物(Pitavastatin Calcium Hydrate)

化学名：Monocalcium bis{(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate}pentahydrate

構造式：



分子式：$C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$

1.8 添付文書（案）

分子量: 971.06

性　状: 白色～微黄色の粉末である。メタノールに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。結晶多形が認められる。

取扱い上の注意

開封後は湿気、光を避けて保存すること。

承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈小児の家族性高コレステロール血症〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

包　装

リバロ OD 錠 1mg　PTP: 100 錠、140 錠(14 錠×10)、500 錠、700 錠(14 錠×50)
プラスチックボトル: 500 錠

リバロ OD 錠 2mg　PTP: 100 錠、140 錠(14 錠×10)、500 錠、700 錠(14 錠×50)、1000 錠
プラスチックボトル: 500 錠

リバロ OD 錠 4mg　PTP: 100 錠

主要文献

1) Castelli WP.: Am. J. Med., 76(2A). 4(1984)
2) 興和(株)社内資料: リバロ OD 錠 1mg 生物学的同等性試験
3) 興和(株)社内資料: リバロ OD 錠 2mg 生物学的同等性試験
4) 興和(株)社内資料: 肝硬変患者における薬物動態
5) 森　治樹他: 臨床医薬, **19**. 371(2003)
6) 再審査報告書(リバロ錠 1mg・2mg)
7) 興和(株)社内資料: 小児臨床試験(国内第 III 相試験)
8) Fujino H. et al.: 薬物動態, **14**. 415(1999)
9) Hirano M. et al.: *Drug Metab. Dispos.*, **34**. 1229(2006)
10) 蓮沼智子他: 臨床医薬, **19**. 381(2003)
11) 興和(株)社内資料: エリスロマイシンとの相互作用
12) 興和(株)社内資料: リファンピシンとの相互作用
13) Mathew P.: 診療と新薬, **40**. 779(2003)
14) 中谷矩章他: 臨床医薬, **17**. 741(2001)
15) Kojima J. et al.: Biol. Pharm. Bull., **22**. 142(1999)
16) Fujino H. et al.: 薬物動態, **14**. 79(1999)
17) 中谷矩章他: 臨床医薬, **17**. 957(2001)
18) 興和(株)社内資料: 健康成人男子における代謝物
19) 中谷矩章他: 臨床医薬, **17**. 789(2001)
20) 佐々木淳他: 臨床医薬, **17**. 807(2001)
21) 齋藤　康他: 臨床医薬, **17**. 829(2001)
22) 大内尉義他: Geriat. Med., **39**. 849(2001)
23) 山田信博他: 臨床医薬, **17**. 945(2001)
24) 寺本民生他: 臨床医薬, **17**. 885(2001)
25) 馬渕　宏他: 臨床医薬, **17**. 915(2001)
26) Aoki T. et al.: Arzneimittelforschung, **47**. 904(1997)
27) Morikawa S. et al.: J. Atheroscler. Thromb., **7**. 138(2000)
28) Suzuki H. et al.: Atherosclerosis, **146**. 259(1999)
29) 興和(株)社内資料: 脂質蓄積抑制作用
30) Kitahara M. et al.: Jpn. J. Pharmacol., **77**. 117(1998)
31) 中川俊次他: 薬理と治療, **29**. 51(2001)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

興和株式会社　医薬事業部　医薬学術部
〒103-8433　東京都中央区日本橋本町 3-4-14

製品情報お問い合わせ先

興和株式会社　医薬事業部　くすり相談センター
電話　0120-508-514
　　03-3279-7587
受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元　興和株式会社
　　東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14
販売元　興和創薬株式会社
　　東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14
提携　日産化学工業株式会社

様式３

（新聞発表用）

<table>
<tr><td>1</td><td>販売名</td><td>エムラクリーム</td></tr>
<tr><td>2</td><td>一般名</td><td>リドカイン/プロピトカイン</td></tr>
<tr><td>3</td><td>申請者名</td><td>佐藤製薬株式会社</td></tr>
<tr><td>4</td><td>成分・含量</td><td>1 g 中にリドカイン 25 mg 及びプロピトカイン 25 mg を含有</td></tr>
<tr><td>5</td><td>用法・用量</td><td>＜成人＞通常、成人には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に 10 cm^2 あたり本剤 1 g を、密封法（ODT）により 60 分間塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は 10 g までとし、塗布時間は 120 分を超えないこと。

＜小児＞通常、小児等には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に 10 cm^2 あたり本剤 1 g を、密封法（ODT）により 60 分間塗布する。なお、1 回あたりの塗布量及び塗布時間は下表を超えないこと。
<table>
<tr><th>年齢
（月齢）</th><th>体重</th><th>最大
塗布量</th><th>最大
塗布時間</th></tr>
<tr><td>0～2ヶ月</td><td></td><td>1 g</td><td>60分</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3～11ヶ月</td><td>5 kg以下</td><td>1 g</td><td>60分</td></tr>
<tr><td>5 kg超</td><td>2 g</td><td>60分</td></tr>
<tr><td rowspan="3">1～14歳</td><td>5 kg以下</td><td>1 g</td><td>60分</td></tr>
<tr><td>5 kg超10 kg以下</td><td>2 g</td><td>120分</td></tr>
<tr><td>10 kg超</td><td>10 g</td><td>120分</td></tr>
</table>
（下線部は今回追加）</td></tr>
<tr><td>6</td><td>効能・効果</td><td>1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
2. 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
（下線部は今回追加）</td></tr>
<tr><td>7</td><td>備考</td><td>「添付文書（案）」は別紙として添付</td></tr>
</table>

添付文書（案）

※※2015年6月改訂（第4版、効能・効果、用法・用量追加のため）
※2014年10月改訂（第3版）

劇薬
※処方箋医薬品
※注意－医師等の処方箋により使用すること

外用局所麻酔剤

エムラ®クリーム
EMLA®CREAM

リドカイン・プロピトカイン配合クリーム

日本標準商品分類番号
871219

承認番号	22400AMX00023000
薬価収載	2012年4月
販売開始	2012年5月
※※効能追加	2015年6月

貯　　法：凍結を避け、室温で保存する
使用期限：2年（外箱及びチューブに記載）

※※**【禁忌（次の患者には使用しないこと）】**
(1)メトヘモグロビン血症のある患者
［プロピトカインの代謝物であるo-トルイジンがメトヘモグロビンを産生し、症状が悪化するおそれがある］
(2)本剤の成分又はアミド型局所麻酔剤に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】
1. 組成

販売名 / 成分	エムラクリーム
成分・含量（1g中）	日局　リドカイン　25mg プロピトカイン　25mg
添加物	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、カルボキシビニルポリマー、pH調節剤

2. 性状
本剤は、白色の均一なクリーム剤である。

※※【効能・効果】
1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
2. 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

※※【用法・用量】
＜成人＞通常、成人には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に10cm²あたり本剤1gを、密封法（ODT）により60分間塗布する。なお、1回あたりの塗布量は10gまでとし、塗布時間は120分を超えないこと。
＜小児＞通常、小児等には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に10cm²あたり本剤1gを、密封法（ODT）により60分間塗布する。なお、1回あたりの塗布量及び塗布時間は下表を超えないこと。

年齢（月齢）	体重	最大塗布量	最大塗布時間
0～2ヶ月		1g	60分
3～11ヶ月	5kg以下	1g	60分
	5kg超	2g	60分
1～14歳	5kg以下	1g	60分
	5kg超 10kg以下	2g	120分
	10kg超	10g	120分

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 本剤を60分間（最大120分間。ただし、0～11ヶ月、又は1～14歳で体重5kg以下の場合は最大60分間）ODTにより塗布後、本剤を除去し、直ちにレーザー照射又は注射針・静脈留置針穿刺を行う。
2. 小児等における本剤の塗布量は、体重、患部の大きさを考慮し、必要最小限にとどめること。また、塗布時間を遵守すること（「小児等への投与」、「臨床成績」の項参照）。

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
(1)グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠乏患者［メトヘモグロビン血症が発現しやすい。］
(2)心刺激伝導障害のある患者［症状を悪化させることがある。］
(3)重篤な肝障害又は重篤な腎障害のある患者［中毒症状が発現しやすくなる。］

2. 相互作用
リドカインは、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。
サルファ剤 スルファメトキサゾール エステル型局所麻酔薬 プロカイン、アミノ安息香酸エチル 硝酸薬 ニトログリセリン、亜硝酸アミル	メトヘモグロビン血症を起こすことがある。チアノーゼ等の症状が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	いずれも単独投与によりメトヘモグロビン血症が報告されている。
アミド型局所麻酔剤 メピバカイン、ブピバカイン クラスⅠ抗不整脈薬 リドカイン、キニジン	中毒症状が相加的に起こるおそれがある。	併用により中毒症状が相加的に起こることが考えられる。

3. 副作用
※※○皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
成人：
国内第Ⅰ相薬物動態試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の3試験において97例中34例（35.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められ、副作用発現件数は45件であった。副作用は適用部位紅斑33件32例（33.0%）、適用部位蒼白8件8例（8.2%）、紅斑1件1例（1.0%）、潮紅1件1例（1.0%）、錯感覚1件1例（1.0%）、ALT（GPT）増加1件1例（1.0%）であった。
小児：
国内第Ⅲ相臨床試験において30例中副作用は認められなかった。（小児用法・用量追加承認時）
※※○注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
成人：
国内第Ⅲ相臨床試験の4試験において109例中19例（17.4%）に副作用が認められ、副作用発現件数は21件であった。副作用は適用部位蒼白13件13例（11.9%）、適用部位紅斑6件6例（5.5%）、適用部位硬結1件1例（0.9%）、そう痒症1件1例（0.9%）であった。（効能・効果追加承認時）

重大な副作用
(1)**ショック、アナフィラキシー症状（頻度不明**注1)**）**
ショック、アナフィラキシー症状をおこすことがあるので、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、呼吸困難、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、血圧低下、顔面蒼白、脈拍の異常、意識障害等の症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
(2)**意識障害、振戦、痙攣（頻度不明**注1)**）**
意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※※(3)**メトヘモグロビン血症（頻度不明**[注1)]**）**

メトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、チアノーゼ等の症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、メチレンブルーを投与する等、適切な処置を行うこと。

注1)海外において認められた副作用のため頻度不明。

※※その他の副作用

	10%以上	0.1～10%	頻度不明[注2)]
精神神経系		錯感覚	浮動性めまい、感覚鈍麻、頭痛
消化器系			悪心、嘔吐
皮　膚	紅斑	潮紅、蒼白、硬結、そう痒症	小水疱、発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、湿疹、皮膚灼熱感、皮膚炎、皮膚色素過剰
その他		ALT（GPT）増加	血腫、疼痛、変色、浮腫、倦怠感

注2)海外での自発報告のため、頻度不明。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[リドカインはヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

※※**5. 小児等への投与**

(1)低出生体重児に対する安全性は確立していない。（国内における使用経験がない。）

(2)海外において、特に低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）では重篤なメトヘモグロビン血症が多く報告されている。

6. 過量投与

局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、神経系興奮症状が発現し、重症例では中枢神経抑制及び循環抑制を呈する。また、高用量のプロピトカインは、メトヘモグロビン血症を引き起こすことがあり、本剤の大量投与によりメトヘモグロビン血症が報告されている。

徴候、症状：

中枢神経系の症状：

初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。

心血管系の症状：

血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。

処置：

呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤（チオペンタールナトリウム等）を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始する。

メトヘモグロビン血症の症状：

メトヘモグロビン血症では酸素運搬能力が減少し、めまい、悪心、頭痛、呼吸困難、錯乱、痙攣及び昏睡を起こす。

処置：

メトヘモグロビン血症の症状は通常、薬剤の中止により消失するが、重症の場合はメチレンブルーの投与等、適切な処置を行うこと。

7. 適用上の注意

使用部位

(1)損傷皮膚には使用しないこと。

(2)性器皮膚及び粘膜に使用しないこと。（国内における使用経験がない。）

(3)眼に入らないように注意すること。（ウサギ眼粘膜刺激試験において、結膜充血、眼瞼腫脹、角膜損傷等の重度かつ持続性のある刺激反応が認められている。）

(4)中耳に入らないように注意すること。（ラット及びモルモットの中耳及び内耳に投与した場合、形態的及び機能的変化を示すことが報告されている。）

※※(5)注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を皮膚から除去した後、穿刺部位を消毒すること。

8. その他の注意

※※(1)動物実験（マウス・ラット）において、プロピトカインの代謝産物である*o*-トルイジンの長期大量投与により肝、尿路上皮等に腫瘍が発生したとの報告があり、IARC（国際がん研究機関）においてグループ1（ヒトに対して発がん性がある物質）と評価されている[1)]。

(2)ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。

(3)国内ではシミ、シワ、ニキビ跡、脱毛等（半導体レーザーや炭酸ガスレーザー等を用いた皮膚レーザー照射療法）に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。[臨床成績の項参照]

【薬物動態】

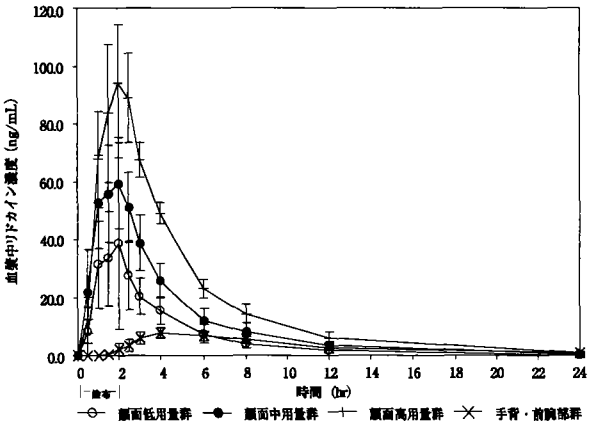
1. 血漿中濃度

健常成人男子に本剤を顔面（頬部）に2.5g/25cm²（顔面低用量群）、5g/50cm²（顔面中用量群）、10g/100cm²（顔面高用量群）及び手背及び前腕部に各2.5g/25cm²（合計5g/50cm²）を2時間密封塗布し、リドカイン及びプロピトカインの薬物動態の検討を行った。顔面低用量群、顔面中用量群及び顔面高用量群の平均血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は、3群ともおよそ塗布2時間後にピーク値が認められ、薬剤除去後、急速に低下した[2)]。

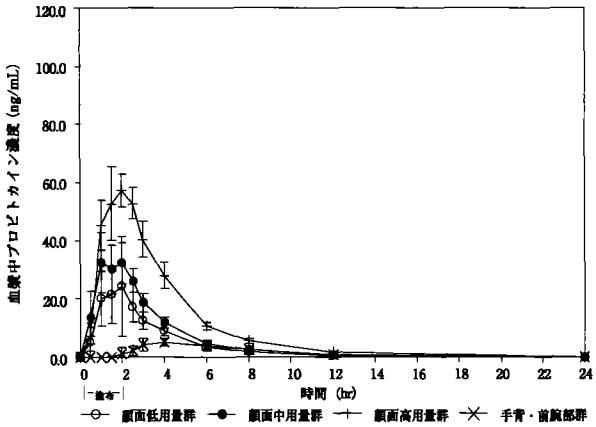
本剤を塗布したときのリドカイン及びプロピトカインの薬物動態パラメータ

測定対象	投与群	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
リドカイン	顔面低用量 (2.5g/25cm²)	42.3 ±27.5	149.8 ±68.6	1.59 ±0.50	3.20 ±0.93
	顔面中用量 (5g/50cm²)	62.3 ±15.9	266.3 ±78.4	1.84 ±0.41	3.62 ±0.76
	顔面高用量 (10g/100cm²)	98.9 ±21.8	440.1 ±68.2	2.10 ±0.20	4.10 ±0.42
	手背・前腕部 (5g/50cm²)	8.2 ±1.6	75.0 ±7.8	4.83 ±1.83	5.90 ±1.42
プロピトカイン	顔面低用量 (2.5g/25cm²)	26.7 ±16.0	82.8 ±34.9	1.84 ±0.52	1.99 ±0.39
	顔面中用量 (5g/50cm²)	35.1 ±8.9	123.2 ±28.6	1.59 ±0.49	2.40 ±0.49
	顔面高用量 (10g/100cm²)	60.1 ±8.4	233.5 ±17.9	1.93 ±0.38	2.41 ±0.41
	手背・前腕部 (5g/50cm²)	5.4 ±1.8	37.1 ±3.0	3.83 ±0.41	4.08 ±1.81

平均値±標準偏差、n=6



血漿中リドカイン濃度の経時的推移(平均値±標準偏差、n=6)



血漿中プロピトカイン濃度の経時的推移(平均値±標準偏差、n=6)

※※小児顔面血管腫患者7例（3～12歳）に本剤0.1～10g（1gあたり10cm²）を60分間密封塗布し、本剤除去直後の血漿中薬物濃度を測定した。平均血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は、24.2±27.8ng/mL及び13.1±13.9ng/mLであり、その最大値は、年齢12歳、塗布量10g（1gあたり10cm²）の症例での血漿中リドカイン濃度79.5ng/mL、血漿中プロピトカイン濃度40.3ng/mLであった[3]。

2. 分布

リドカイン

ヒト血漿における蛋白結合率は、1～5μg/mLにおいて40.7～58.1%であり[4]、α-1酸性糖蛋白及びアルブミンと結合する[5]。血液/血漿中濃度比は0.8である[6]。妊婦にリドカイン塩酸塩を断続的に硬膜外投与したところ、リドカイン225～1200mgの用量において、出産時の母体血中リドカイン濃度は0.0～6.7μg/mL、新生児の血中リドカイン濃度は0.0～3.6μg/mLで、胎盤を通過する[7]。

プロピトカイン

ヒト血漿における蛋白結合率は、0.5～16μg/mLにおいて約30%であり、ほぼ一定であった[8]。α-1酸性糖蛋白及びアルブミンと結合する[9]。血液/血漿中濃度比は1.1である[6]。妊婦にプロピトカイン塩酸塩を断続的に硬膜外投与したところ、320～1260mgの用量において、出産時の母体血中プロピトカイン濃度は0.0～5.0μg/mL、新生児の血中プロピトカイン濃度は0.0～3.4μg/mLで、胎盤を通過する[7]。

3. 代謝

リドカイン

リドカインは主として肝臓でN-脱メチル体monoethyl glycinexylidide（MEGX）に代謝された後、glycinexylidide（GX）, 2,6-xylidineに代謝され、投与量の約70%が5-hydroxy-2,6-xylidineとして尿中に排泄される[10]。

プロピトカイン

プロピトカインは肝臓でN-propylalanineとo-toluidineに加水分解された後、o-toluidineは6-hydroxy-o-toluidine及び4-hydroxy-o-toluidineに代謝される[11]。

4. 排泄（参考：ラット）

リドカイン

^{14}C-リドカインを有色雄性ラットに5mg/kgの用量で単回静脈内投与したところ、投与24時間後までに投与放射能の68～72%が尿中に、13～18%が糞中に排泄された[12]。

プロピトカイン

^{14}C-プロピトカイン塩酸塩をラットに単回腹腔内投与したところ、投与6時間までに約25%が尿中に排泄され、その大部分が代謝物であった。糞中には投与24時間後までにほとんど排泄されなかった[13]。

※※【臨床成績】

臨床成績は以下のとおりであった。

1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

成人：

国内第Ⅲ相臨床試験[14]

皮膚レーザー照射療法を受ける太田母斑、扁平母斑、単純性血管腫及び毛細血管拡張症患者58例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、痛みの程度を示すVAS（Visual Analogue Scale）値[注3]は、プラセボと比較して有意に低かった。

	症例数	VAS値[注3]	P値
エムラクリーム	28	18.1±20.09	P<0.001
プラセボ	30	49.6±26.09	

小児：

国内第Ⅲ相臨床試験[3]

皮膚レーザー照射療法を受ける単純性血管腫、苺状血管腫、毛細血管拡張症、太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑小児患者30例（0～14歳、うち0歳児6例は安全性のみ評価）を対象とした一般臨床試験において、痛みの程度を示す4段階VRS（Verbal Rating Scale）有効率[注4]は70.8%であった。

2. 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

成人国内第Ⅲ相臨床試験[15)～18)]

静脈穿刺予定の患者86例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、VAS値[注3]、4段階VRS有効率[注4]ともプラセボと比較して有意に高い局所麻酔効果を示した。

VAS値

	症例数	VAS値[注3]	P値
エムラクリーム	42	18.8±17.86	P<0.001
プラセボ	44	39.6±22.94	

4段階VRS 有効率

	症例数	4段階VRS有効率[注4]	P値
エムラクリーム	42	95.2%	P<0.001
プラセボ	44	61.4%	

また、硬膜外ブロック前及び動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射予定、トリガーポイント注射予定の成人患者を対象とした各一般臨床試験において、4段階VRS有効率[注4]は95.2～100.0%であった。

穿刺の種類	症例数	4段階VRS有効率[注4]
局所浸潤麻酔注射（硬膜外ブロック前）	23	95.7%
局所浸潤麻酔注射（動脈穿刺前）	21	95.2%
トリガーポイント注射	23	100.0%

注3) VAS値：疼痛の程度を0～100㎜（0：痛くない、100：これ以上ない痛み）のスケールで評価。
平均値±標準偏差

注4) 4段階VRS有効率：疼痛の程度を1：痛くない、2：すこし痛い、3：痛い、4：すごく痛い の4段階で評価。うち1及び2を有効症例とする。

【薬効薬理】

作用機序：

リドカイン及びプロピトカインは、細胞膜上のナトリウムチャネルを可逆的に阻害し、神経細胞の脱分極時に起こる一過性のナトリウムイオン膜透過性亢進を抑制させ、神経インパルスの発生及び伝導を抑制することにより麻酔作用を発現する[19]。

局所麻酔効果：

0.55～10%リドカイン/プロピトカイン配合剤、10%リドカイン単剤、10%プロピトカイン単剤を用いたモルモット背部皮膚ピンプリック法による局所麻酔作用の評価では、1.5、2.5、5および10%リドカイン/プロピトカイン配合剤は、10%リドカイン単剤及び10%プロピトカイン単剤より有意に高い局所麻酔効果を示した[20]。

なお、ここでいう1.5、2.5、5および10%リドカイン/プロピトカイン配合剤とは、リドカイン/プロピトカインをそれぞれ、0.74/0.76、1.24/1.26、2.5/2.5および5/5%を含む配合剤を示し、配合剤の濃度はリドカインとプロピトカインの総量である。

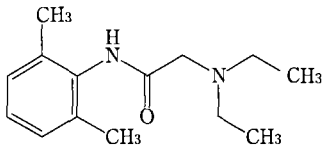
【有効成分に関する理化学的知見】

リドカイン

一般名：リドカイン（Lidocaine）（JAN）（日局）

化学名：2-Diethylamino-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide

構造式：



分子式：$C_{14}H_{22}N_2O$

分子量：234.34

融　点：66～69℃

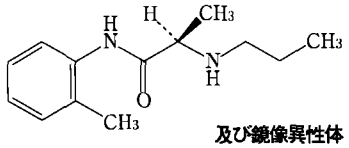
性　状：リドカインは白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

プロピトカイン

一般名：プロピトカイン（Propitocaine）（JAN）

化学名：(2*RS*)-*N*-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino)propanamide

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：$C_{13}H_{20}N_2O$

分子量：220.31

融　点：36～39℃

性　状：プロピトカインは白色の結晶性の粉末である。エタノール(95)又はアセトンに極めて溶けやすく、水に溶けにくい。

※※**【承認条件】**

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

エムラクリーム：5g×5（アルミチューブ）

※※※**【主要文献】**

1）IARC：IARC MONOGRAPHS. 2010；99：395-457

2）川島眞：臨床医薬. 2012；28(4)：253-264

3）佐藤製薬株式会社 社内資料：小児国内第Ⅲ相臨床試験(SKA-01-06)

4）Tucker GT：Anesthesiology. 1970；33：304-314

5）Arthur GR：Baillieres Clin Anaesthesiol. 1991；5：635-658

6）Burm AG：Clin Pharmacokinet. 1989；16：283-311

7）Epstein BS：Anesth Analg. 1968；47：223-227

8）Bachmann B：Acta Anaesthesiol Scand. 1990；34：311-314

9）西村清司：麻酔. 1975；24：245-252

10）Keenaghan JB：J Pharmacol Exp Ther. 1972；180：454-463

11）Hjelm M：Biochem Pharmacol. 1972；21：2825-2834

12）佐藤製薬株式会社 社内資料；薬物動態試験（ラットにおける^{14}C-リドカイン単回静脈内投与時の尿糞中排泄）

13）Akerman B：Acta Pharmacol et Toxicol. 1966；24：389-403

14）花岡一雄他：臨床医薬. 2012；28(4)：279-291

15）佐藤製薬株式会社 社内資料；成人国内第Ⅲ相臨床試験(SKA-01-07)

16）佐藤製薬株式会社 社内資料；成人国内第Ⅲ相臨床試験(SKA-01-08)

17）佐藤製薬株式会社 社内資料；成人国内第Ⅲ相臨床試験(SKA-01-09)

18）佐藤製薬株式会社 社内資料；成人国内第Ⅲ相臨床試験(SKA-01-10)

19）Ragsdale, DS., et al.：Science 1994；265：1724-1728

20）佐藤製薬株式会社 社内資料；薬理試験（モルモットの正常皮膚におけるSKA-01乳剤の局所麻酔作用）

【文献請求先】

主要文献（社内資料含む）は下記にご請求ください。

佐藤製薬株式会社　医薬事業部

〒107-0051　東京都港区元赤坂1丁目5番27号

TEL. 03-5412-7817

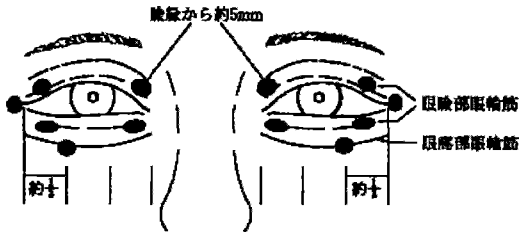
FAX. 03-3796-6560

製造販売元　**佐藤製薬株式会社**
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

提携　アストラゼネカ社（英国）

AstraZeneca
®：アストラゼネカグループの登録商標です。

（新聞発表用）

1	販売名	ボトックス注用100単位、ボトックス注用50単位
2	一般名	A型ボツリヌス毒素
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	ボトックス注用100単位 1バイアル中A型ボツリヌス毒素として100単位含有 ボトックス注用50単位 1バイアル中A型ボツリヌス毒素として50単位含有 （A型ボツリヌス毒素の1単位はマウス腹腔内投与LD_{50}値に相当）
5	用法・用量	**眼瞼痙攣**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25～2.5単位／部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3～4ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。 また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。 <注射部位>  **片側顔面痙攣**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。 ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。 ＊痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等 **痙性斜頸**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・初回投与の場合には合計で30～60単位を投与する。 ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計180単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。 ＊緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等 **上肢痙縮**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計240単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は240単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

		＊緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等 **下肢痙縮**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。 ＊緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等 **2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足**：通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。 **重度の原発性腋窩多汗症**：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位（10～15ヵ所）に1～2cm間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4ヵ月以内の再投与は避けること。 **斜視**：通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。 ・初回投与 (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位 (2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位 (3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位 (4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位 ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。 ・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。 ・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。 （下線部は今回追加）
6	効能・効果	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視 （下線部は今回追加）
7	備考	添付文書（案）を別紙として添付。 本剤は、A型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤であり、今回斜視に関する効能効果について申請したものである。

※2015年●月改訂（第18版）（＿＿：改訂箇所）
2015年2月改訂（第17版）

日本標準商品分類番号
871229

A型ボツリヌス毒素製剤

規制区分：
生物由来製品、
毒薬、
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ボトックス®注用50単位
ボトックス®注用100単位

BOTOX® for injection

	50単位	100単位
承認番号	22100AMX00488	22100AMX00489
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年2月	1997年4月
再審査結果	2012年3月	
※効能追加	2015年●月	
国際誕生	1989年12月	

貯法：5℃以下の冷所に保存
保存剤を含んでいないので、
調製後は速やかに使用する。
なお、調製後は冷凍しないこと。
使用期限：包装に表示

※【警　　告】
(1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症及び斜視以外に注使用しないこと。［ミオクローヌス性ジストニー及び内転型の喉頭性発声障害の患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。「重要な基本的注意(*)」の項参照］
(2) 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
(3) 痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び斜視に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。［本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、痙性斜頸及び上肢痙縮患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頭部周辺筋に関する副作用があらわれるおそれがある。］
(4) 頭部周辺筋への投与により、呼吸困難があらわれることがある。［嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。］
(5) 眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。［「過量投与」の項参照］

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
(1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）［本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。］
(2) 痙性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者［本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。］
(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦［妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。］（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
(4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

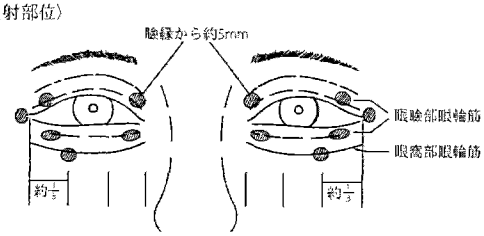
	成分名	含有量（1バイアル中）		備考
		50単位	100単位	
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50単位*	100単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ（心臓、血液、乳、骨格筋、膵臓）、ヒツジ（血液）及びブタ（血液、膵臓、胃、皮膚）由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	0.9mg 0.5mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤			
pH	本剤を生理食塩液1.4mL（50単位）、2.8mL（100単位）で溶解した場合　生理食塩液のpH±0.5以内			
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mL（50単位）、4.0mL（100単位）で溶解した場合　生理食塩液との浸透圧比0.95～1.10			

＊：1単位はマウス腹腔内投与LD_{50}値

※【効能・効果】
眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視

※効能・効果に関連する使用上の注意
(1) 本剤を上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
1) 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。
2) 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。
3) 上肢痙縮、下肢痙縮については、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。
(2) 原発性腋窩多汗症の診断及び本剤による治療は、国内外のガイドライン*等の情報を参考にして慎重に行うこと。
(3) 本剤を斜視に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
1) 陳旧性の麻痺性斜視の改善に対しては効果を有しない（外科的手術の施行時に拮抗筋の拘縮を緩和する場合を除く）。
2) 50プリズムジオプトリーを超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱化を伴うデュアン症候群、過去の後転術による過矯正から生じた二次性斜視に対する安全性及び有効性は確立されていないことから、これらの患者に本剤を使用する場合には、その必要性を慎重に検討すること。

※【用法・用量】
眼瞼痙攣：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25～2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3～4ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。
また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。
（注射部位）



片側顔面痙攣：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。
・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。
＊痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

痙性斜頸：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。
・初回投与の場合には合計で30～60単位を投与する。
・初回投与後４週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計180単位を上限として投与することができる。
・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、２ヵ月以内の再投与は避けること。
＊緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

上肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計240単位を分割して筋肉内注射する。１回あたりの最大投与量は240単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、３ヵ月以内の再投与は避けること。
＊緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

下肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計300単位を分割して筋肉内注射する。１回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、３ヵ月以内の再投与は避けること。
＊緊張筋：腓腹筋(内側頭、外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋等

２歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：通常、２歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として４単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々２ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、４単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、１回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、３ヵ月以内の再投与は避けること。

重度の原発性腋窩多汗症：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位(10～15ヵ所)に１～２cm間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、４ヵ月以内の再投与は避けること。

斜視：通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。
・初回投与
(1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位
(2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位
(3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位
(4) １ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位
・初回投与後４週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の２倍までの用量を上限として投与することができる。
・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された１回投与量の２倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、３ヵ月以内の再投与は避けること。
・１回の投与における１つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

※用法・用量に関連する使用上の注意

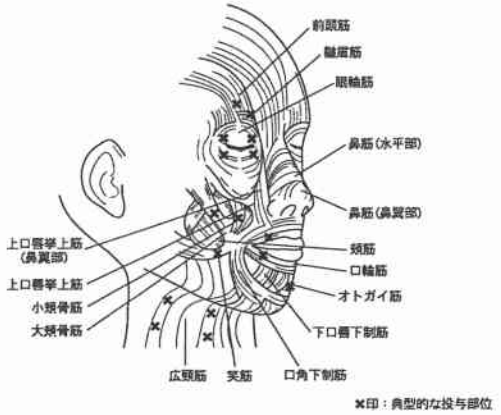
(1) 複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は確立されていないため、複数の適応に本剤を同時に投与しないことが望ましい。やむを得ず同時に投与する場合には、それぞれの効能・効果で規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守するとともに、３ヵ月間のA型ボツリヌス毒素の累積投与量として360単位を上限とすること。[海外臨床試験において、成人を対象に上肢痙縮及び下肢痙縮に合計360単位を同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、複数の適応に本剤を同時投与した経験はない。]
(2) 本剤の力価(単位)は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。
(3) 本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。[本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、安全性及び有効性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]([相互作用]の項参照)
(4) 他のボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。[他のボツリヌス毒素製剤の投与後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]([相互作用]の項参照)

眼瞼痙攣：
眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。

片側顔面痙攣：
(1) 片側顔面痙攣で痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
(2) 片側顔面痙攣の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

	投与筋	１部位当たりの投与量(単位/部位)	投与部位数(部位)
初回投与	眼輪筋	1.25	4
	その他の筋	痙攣筋に眼輪筋とあわせて合計10単位を分割投与	
初回投与後の追加投与及び再投与	眼輪筋	2.5注1	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頬骨筋	5.0	1
	小頬骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
	オトガイ筋	5.0	1
	広頸筋注2	2.5	上限４

注1：臨床試験では、追加投与及び再投与時には眼輪筋に対して１部位当たり５単位まで投与された症例がある。なお、眼輪筋に対して2.5単位を超えて投与する場合には、特に副作用の発現に留意しながら慎重に投与すること。
注2：広頸筋に対しては筋緊張によりスジ状として隆起している部位に投与する。なお、薄い皮筋であるため穿通しないよう注意すること。



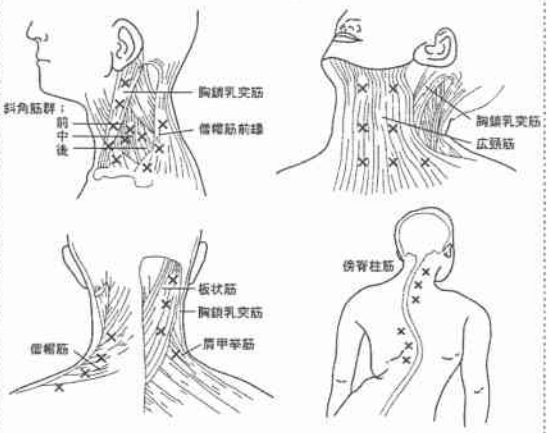
※印：典型的な投与部位

痙性斜頸：
(1) 痙性斜頸で緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
(2) 投与による効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で追加投与を行うこと。
(3) 痙性斜頸では、本剤注射により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降では緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。
(4) 痙性斜頸では、初回及び初回後の追加投与を含む240単位までの投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。

(5) 痙性斜頸の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

投与筋	初回投与量[注3]、投与部位数	最高投与量[注4]
胸鎖乳突筋[注1]	15-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2ヵ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋[注2]	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

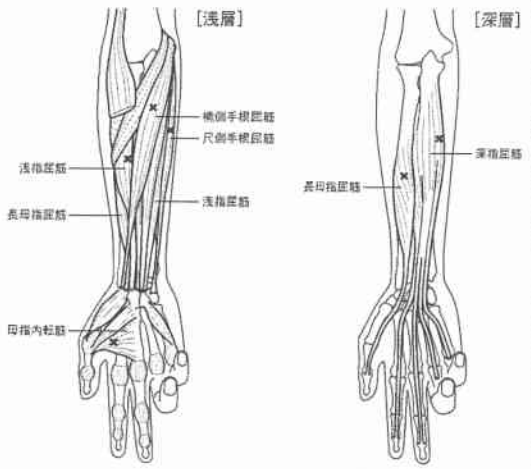
注1：胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。
注2：肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大する可能性があるので注意すること。
注3：各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。
注4：各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。



×印：典型的な投与部位

上肢痙縮：
(1) 上肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
(2) 上肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

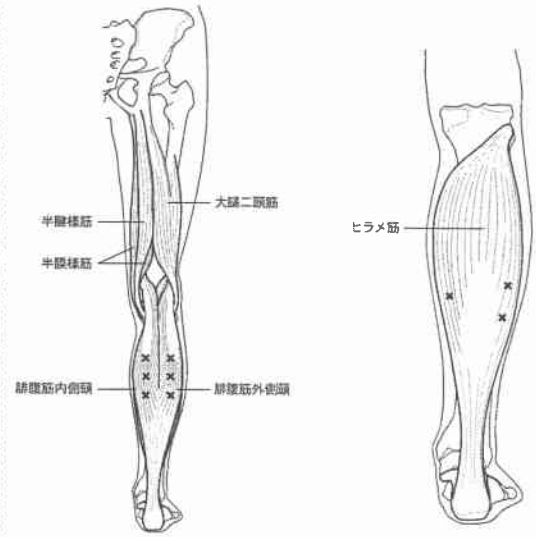
投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
橈側手根屈筋	50	1
尺側手根屈筋	50	1
深指屈筋	50	1
浅指屈筋	50	1
長母指屈筋	20	1
母指内転筋	20	1



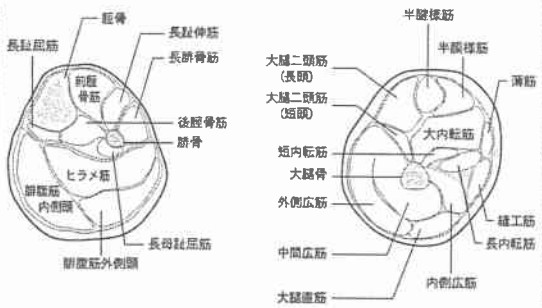
×印：臨床試験での投与部位

下肢痙縮：
(1) 下肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
(2) 下肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

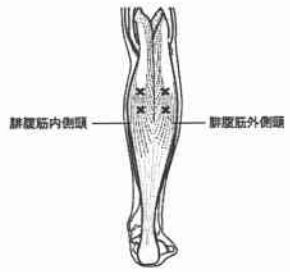
投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
腓腹筋(内側頭)	75	3
腓腹筋(外側頭)	75	3
ヒラメ筋	75	3
後脛骨筋	75	3



×印：臨床試験での投与部位



2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：
(1) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
(2) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。



（他の筋肉図については、下肢痙縮を参照）

重度の原発性腋窩多汗症：

(1) 投与前にMinor'sヨウ素デンプン反応等の染色法を使用して目標とする発汗部位を同定すること。

(2) 原発性腋窩多汗症の患者には、注射針は針先端の斜め部分を上にして、皮膚表面に対し45°の角度で約2mmの深さへの皮内注射が推奨されている。また、効果のない部分を最小限にとどめるため、注射位置を下図のように等間隔でジグザグ状に配置することが推奨されている。

斜視：

(1) 斜視で外眼筋に投与する際には、筋電計等の使用や外眼筋の外科的露出により、注意深く目標とする部位を同定すること。

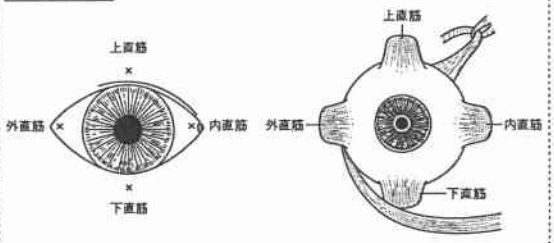
(2) 本剤投与前に点眼麻酔薬の投与が推奨されている。

(3) 斜視で投与する際の薬液量は1つの筋あたり0.05～0.15mLが推奨されている。

(4) 斜視患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。［臨床成績等から、初回投与では以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。］

投与筋	初回投与量（単位/筋）	投与部位数（部位/筋）
内直筋	1.25～2.5[注1]又は2.5～5.0[注2]	1
外直筋	1.25～2.5[注1]又は2.5～5.0[注2]	1
上直筋	1.25～2.5[注2]	1
下直筋	1.25～2.5[注3]	1

注1：20プリズムジオプトリー未満の水平斜視
注2：20～50プリズムジオプトリーの水平斜視
注3：上下斜視



【使用上の注意】

1．**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者［筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。］（「相互作用」の項参照）

(2) 慢性の呼吸器障害のある患者［本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。］

(3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者［本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。］

(4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因（狭隅角等）のある患者［本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。］

(5) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

※2．**重要な基本的注意**

(1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症及び斜視の適応のみに使用する製剤のため、眉間の表情皺に対しては、ボトックスビスタ注用50単位を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。

(2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。

1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。

2) 本剤の投与は対症療法であり、その効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び斜視では通常3～4ヵ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常4～9ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。

3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。

4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。

5) 痙性斜頸に対する本剤の、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。

6) 痙性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。

7) 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。

8) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。［精子形成期間に投与されることを避けるため。］

10) 上肢痙縮及び下肢痙縮患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。

11) 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。

(3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。

(4) 本剤を眼輪筋又は外眼筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。

1) 投与時ごとに視力検査を実施することが望ましい。［「その他の注意(2)」の項参照］

2) 眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷害しないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。

(5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。

(6) 本剤による斜視治療中に外眼筋への投与により、眼窩に針が穿通することによって網膜循環が傷つけられ、球後出血がみられるおそれがあるので、適切な検査や眼窩減圧の処置を行うことが望ましい。また、眼球を針で穿通した場合には、検眼鏡による診断を行うこと。

(7) 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。

(8) ボツリヌス毒素の投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者（嚥下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者等）では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。［「副作用」及び「小児等への投与」の項参照］

(9) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。（「副作用」の項参照）

(10) 本剤はできるだけ少量（「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照）から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。

3．相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ダントロレンナトリウム水和物等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
他のボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。	本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

※4．副作用

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445症例中、652例(10.12%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂141例(2.19%)、兎眼・閉瞼不全138例(2.14%)、流涙67例(1.04%)であった(再審査終了時)。

片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査10288症例中、725例(7.05%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼・閉瞼不全195例(1.90%)、局所性筋力低下、顔面麻痺各158例(1.54%)、流涙80例(0.78%)であった(再審査終了時)。

痙性斜頸を対象とした使用成績調査10645症例中、508例(4.77%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害208例(1.95%)、局所性筋力低下89例(0.84%)、脱力(感)31例(0.29%)であった(再審査申請時)。なお、痙性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例106例中17例(16.04%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、脱力(感)3例(2.83%)、CK(CPK)上昇3例(2.83%)であった(承認時)。

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例115例中18例(15.65%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部疼痛5例(4.35%)、筋痛3例(2.61%)、発疹2例(1.74%)であった(承認時)。

上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした特定使用成績調査994症例中、18例(1.81%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部位疼痛4例(0.40%)、筋力低下3例(0.30%)、複視、注射部位発疹各2例(0.20%)であった(再審査申請時)。

2歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象とした海外臨床試験215例中、副作用発現率は67例(31%)であった。その主なものは転倒20例(9%)、下肢の疼痛5例(2%)、下肢の脱力5例(2%)、全身の脱力4例(2%)であった(承認時)。

原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内臨床試験において、総症例144例中3例(2.08%)に副作用が報告された。その内訳は発汗3例(2.08%)、四肢痛1例(0.69%)であった(承認時)。

水平斜視患者を対象とした国内臨床試験において、総症例41例中11例(26.83%)に副作用が報告された。その主なものは眼瞼下垂7例(17.07%)、複視、斜視各2例(4.88%)であった(承認時)。

(1) **重大な副作用**

1) **ショック、アナフィラキシー、血清病**(0.01%)：ショック、アナフィラキシー、血清病を起こす可能性があるので、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。
また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

2) **眼障害**(0.37%)：**重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔**の報告があるので、兎眼、閉瞼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

3) **嚥下障害**(0.73%)、**呼吸障害**(0.03%)：嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意するとともに、嚥下障害や呼吸障害の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

4) **痙攣発作**(0.01%)：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。

(2) **その他の副作用**

このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉瞼不全、局所性筋力低下(頸部筋脱力、口角下垂等)、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反	眼瞼外反
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視(感)、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、斜視、眼運動障害、眼の刺激	眼球後出血、眼の貫通性外傷、ホームズ・アディー瞳孔、硝子体出血
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛(睫毛眉毛脱落を含む)、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節
注射部位		注射部出血斑[a]、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつり感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染	注射部位過敏反応、気胸[b]
血液		白血球減少、血小板減少	
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢	腹痛

	0.5～2％未満	0.5％未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、神経根障害	不器用、運動低下
筋骨格		筋緊張亢進、筋痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛	弾発指、滑液包炎
その他		肝機能検査値異常、倦怠(感)、脱力(感)、CK(CPK)上昇、発熱、肺炎、感冒様症状、発汗[注3]、耳鳴、呼吸不全、構語障害、ほてり、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染	聴力低下、耳感染、尿失禁、関節脱臼、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮

注1：眼瞼痙攣患者において、眼瞼の軟部組織に斑状出血が起こる可能性があるため、注射直後に注射部位を軽く押さえることで斑状出血を軽減できる。
注2：投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺(特に肺尖部)に近い部位に投与する場合には注意すること。
注3：原発性腋窩多汗症患者において、腋窩部以外からの発汗が増加することがある。

5．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、少量(「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。[外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。]

※7．小児等への投与
2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び12歳以上の斜視患者以外の適応では小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

8．過量投与
(1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。[「その他の注意(5)」の項参照]
(2) 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状(全身性の脱力及び筋肉麻痺など)が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

※9．適用上の注意
(1) 投与部位
用法及び用量に示すとおり、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び斜視の適応で投与する場合は、適用部位の筋肉内にのみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。
また、重度の原発性腋窩多汗症の適応で投与する場合は、皮内にのみ注射すること。

(2) 調製方法
1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
50単位	1.0mL	5.0単位/0.1mL
	2.0mL	2.5単位/0.1mL
	4.0mL	1.25単位/0.1mL
100単位	1.0mL	10.0単位/0.1mL
	2.0mL	5.0単位/0.1mL
	4.0mL	2.5単位/0.1mL
	8.0mL	1.25単位/0.1mL

バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに0.5％次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。
2) 変性するので、泡立ちや激しい撹拌を避けること。
3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

(3) 廃棄時
処置後、残った薬液は、0.5％次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5％次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

(4) 汚染時
1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。
・溶解前の場合は、0.5％次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。
・溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5％次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。
2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5％次亜塩素酸ナトリウム溶液で5分洗い、水で洗い流す。
3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

10．その他の注意
(1) 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。
(2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。
(3) 外国において、妊娠初期に本剤500単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。
(4) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。
(5) 動物実験(ラット及びサル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

【薬物動態】[2]
(参考)
ラットに[125]I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3％が認められた。24時間後には1％であった。筋肉内には、投与直後に84％を認めたが、24時間後には5％に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60％が尿中排泄された。

【臨床成績】
1．眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸における臨床試験成績[3~7]
眼瞼痙攣：国内延べ6施設で総計88例について実施された臨床試験において、評価可能な79例の改善率は下記のとおりである。
片側顔面痙攣：国内延べ13施設で総計97例について実施された臨床試験において、評価可能な94例の改善率は下記のとおりである。
痙性斜頸：国内延べ15施設で総計174例について実施された臨床試験において、評価可能な166例の改善率は下記のとおりである。
(参考：承認外の用量を含む)
改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

疾患名	改善率(改善以上)
眼瞼痙攣	89.9％(71/79)
片側顔面痙攣	74.5％(70/94)
痙性斜頸	41.6％(69/166)

なお、片側顔面痙攣における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。
眼輪筋94/94例、皺眉筋11/94例、前頭筋6/94例、口輪筋25/94例、大頬骨筋67/94例、小頬骨筋13/94例、笑筋15/94例、オトガイ筋7/94例、広頸筋1/94例

また、痙性斜頸における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。
胸鎖乳突筋120/166例、僧帽筋90/166例、板状筋118/166例、斜角筋9/166例、僧帽筋前縁16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頸筋5/166例

2．**上肢痙縮における臨床試験成績**[*]

国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙縮患者109例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。
脳卒中後の成人上肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤[*]又はプラセボ(それぞれの用量に対応)を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である手関節のModified Ashworth Scale(MAS：筋痙縮の度合いを6段階で評価)の変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、下表のとおりであり、本剤高用量群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p<0.001、t検定)。

＊本剤は高用量群と低用量群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。
本剤高用量群：母指関節に痙縮がない場合200単位、母指関節に痙縮がある場合240単位を投与
本剤低用量群：母指関節に痙縮がない場合120単位、母指関節に痙縮がある場合150単位を投与

	本剤高用量群(51例)	プラセボ群(26例)	本剤低用量群(21例)	プラセボ群(11例)
MASの変化量に基づく時間曲線下面積	-10.397±8.9513	-3.567±4.7789	-10.036±7.7743	-6.727±6.6584
プラセボとの差[95%信頼区間]	-6.830[-10.567, -3.093]		-3.308[-9.950, 2.333]	
p値	p<0.001[†]		—	

なお、各評価時期における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		
	本剤高用量群	プラセボ群	本剤高用量群	プラセボ群	群間差[95%信頼区間]
投与前	3.31±0.469(51)	3.27±0.452(26)	—	—	—
投与1週後	2.69±0.822(51)	3.04±0.599(26)	-0.66±0.745(51)	-0.23±0.430(26)	-0.43[-0.74, -0.11]
投与4週後	2.26±0.885(51)	2.79±0.724(26)	-1.05±0.912(51)	-0.48±0.611(26)	-0.57[-0.97, -0.17]
投与8週後	2.17±0.969(49)	2.58±0.729(26)	-1.15±0.931(46)	-0.39±0.769(26)	-0.66[-1.06, -0.47]
投与8週後	2.52±0.914(48)	2.94±0.638(24)	-1.07±0.970(48)	-0.35±0.595(24)	-0.66[-1.09, -0.22]
投与12週後	2.51±0.854(47)	3.08±0.440(25)	-0.83±0.842(47)	-0.20±0.408(25)	-0.63[-0.99, -0.27]
	本剤低用量群	プラセボ群	本剤低用量群	プラセボ群	群間差[95%信頼区間]
投与前	3.35±0.483(21)	3.18±0.402(11)	—	—	—
投与1週後	2.48±0.975(21)	2.69±0.645(11)	-0.86±0.777(21)	-0.63±0.742(11)	-0.35[-0.94, 0.22]
投与4週後	2.45±0.893(21)	2.45±1.214(11)	-0.88±0.740(21)	-0.73±1.095(11)	-0.15[-0.79, 0.48]
投与8週後	2.38±0.907(21)	2.50±1.162(11)	-0.95±0.789(21)	-0.68±0.956(11)	-0.27[-0.92, 0.37]
投与8週後	2.40±1.032(21)	2.69±0.536(11)	-0.93±0.864(21)	-0.50±0.742(11)	-0.43[-1.07, 0.21]
投与12週後	2.62±1.071(21)	2.97±0.831(11)	-0.71±0.845(21)	-0.27±0.647(11)	-0.44[-1.04, 0.15]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤[*]を反復投与したときの各投与回における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

＊母指関節に痙縮がない場合200単位、母指関節に痙縮がある場合240単位投与

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.89±0.720(97)	2.57±0.696(77)	2.50±0.652(48)
投与4週後	1.85±0.843(96)	1.69±0.835(77)	1.86±0.608(48)
投与8週後	1.93±0.940(95)	1.88±0.825(75)	1.89±0.774(47)
投与12週後	2.22±0.903(92)	2.20±0.780(74)	2.06±0.784(47)

平均値±標準偏差(例数)

3．**下肢痙縮における臨床試験成績**[*]

国内19施設で脳卒中後の成人下肢痙縮患者120例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。
脳卒中後の成人下肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位又はプラセボを複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である足関節のMASの変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、本剤群-8.513±6.6904、プラセボ群-5.085±6.6496、本剤群とプラセボ群の平均値の差とその95%信頼区間は-3.428[-5.841, -1.016]であり、本剤群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p=0.006、t検定)。

なお、各評価時期における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	群間差[95%信頼区間]
投与前	3.26±0.451(58)	3.24±0.432(62)	—	—	—
投与1週後	2.67±0.767(57)	2.72±0.838(62)	-0.61±0.675(57)	-0.52±0.765(62)	-0.09[-0.35, 0.17]
投与4週後	2.40±0.526(56)	2.81±0.780(62)	-0.88±0.697(56)	-0.43±0.718(62)	-0.46[-0.71, -0.20]
投与6週後	2.35±0.829(57)	2.78±0.804(61)	-0.91±0.753(57)	-0.47±0.712(61)	-0.45[-0.71, -0.18]
投与8週後	2.45±0.733(54)	2.82±0.758(61)	-0.82±0.660(54)	-0.43±0.676(61)	-0.40[-0.65, -0.15]
投与12週後	2.70±0.866(54)	2.84±0.755(61)	-0.56±0.685(54)	-0.40±0.583(61)	-0.15[-0.35, 0.05]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤300単位を反復投与したときの各投与回における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.91±0.694(107)	2.45±0.618(92)	2.41±0.593(53)
投与4週後	1.95±0.699(105)	1.76±0.643(91)	1.85±0.635(58)
投与8週後	1.95±0.636(103)	1.88±0.631(99)	1.87±0.502(55)
投与12週後	2.23±0.730(104)	2.09±0.712(88)	1.90±0.556(55)

平均値±標準偏差(例数)

4．**小児脳性麻痺患者における臨床試験成績**

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対する臨床試験は国内において実施されていない。

5．**原発性腋窩多汗症における臨床試験成績**

国内14施設で成人原発性腋窩多汗症患者152例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。
成人原発性腋窩多汗症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、片腋窩あたり本剤50単位又はプラセボを複数の部位(10～15ヵ所)に皮内投与したとき、主要評価項目である投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンダー率[*]は、下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高かった(p<0.001、Fisherの直接確率検定)。

＊レスポンダー率：ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少している被験者の割合

	レスポンダー率		群間差[95%信頼区間]	p値
	本剤50単位群	プラセボ群		
投与4週後	96.2(75/78)	45.9(34/74)	50.2[38.1, 62.3]	<0.001

レスポンダー率(%)(レスポンダー例数/評価例数)
p値：Fisherの直接確率検定

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で片腋窩あたり本剤50単位を投与したとき、投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンダー率は、93.9%(93/99例)であった。

※6．斜視における臨床試験成績

国内13施設で12歳以上の水平斜視患者41例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。
12歳以上の小児及び成人水平斜視患者41例を対象とした、無治療対照評価者遮蔽比較試験において、初回投与量として1外眼筋あたり本剤1.25～5.0単位を投与した(無治療群は治験薬を投与せず経過観察)。主要評価項目である投与4週後の正面眼位における斜視角[遠見斜視角と近見斜視角の平均値(プリズムジオプトリー、以下PD)]のベースラインからの変化量は、下表のとおりであり、投与前の斜視角が20PD以上50PD未満の被験者層では無治療群と比べ本剤各群で統計学的に有意に減少した。投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層では、本剤各群においてベースラインからの斜視角の減少がみられた。

投与前の斜視角	投与群	投与前	投与4週後*	無治療群との群間差[95%信頼区間]	p値
10PD以上20PD未満	無治療群	16.17±2.754(3)	2.33±6.602(3)	—	—
	1.25単位群	15.00±1.414(4)	-7.50±7.141(4)	-9.83[-21.81, 2.14]	0.091
	2.5単位群	15.17±2.930(2)	-3.25±2.475(2)	-6.08[-20.39, 8.23]	0.338
20PD以上50PD未満	無治療群	33.75±8.765(10)	-0.55±7.291(10)	—	—
	2.5単位群	30.55±6.166(10)	-13.40±15.105(10)	-12.85[-24.46, -1.24]	0.031
	5.0単位群	35.27±9.152(11)	-17.27±15.476(11)	-16.72[-28.06, -5.38]	0.005

＊：ベースラインからの変化量
斜視角(PD)：平均値±標準偏差(例数)
95%信頼区間及びp値は分散分析の併合分散を使用して算出(FisherのLSD法)

また、続けて1外眼筋あたり本剤1.25～5.0単位を投与したとき、非遮蔽下にて評価した投与4週後の正面眼位における斜視角のベースラインからの変化量は、投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層で-5.40±4.814(5例)、20PD以上50PD未満の被験者層で-10.95±6.950(10例)であった。

【薬 効 薬 理】

1．**坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用**[10]
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。

2．**筋弛緩作用**[11]
マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。

3．**α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経作用**[12]
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。

4．**神経再生による機能的除神経からの回復**[13]
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)ともに終板の拡大を認める。

5．**作用機序**
末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。
また、エクリン汗腺は主にコリン作動性神経により調節されていることから、本薬はコリン作動性神経及び汗腺の接合部において、神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経伝達を阻害し、発汗を抑制すると考えられる[14]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：A型ボツリヌス毒素(Botulinum Toxin Type A)
性　状：振り混ぜるとき、白濁する。

※【承 認 条 件】

1．医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2．本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3．本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
4．斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包　　装】

ボトックス注用 50単位：　50単位×１バイアル
ボトックス注用100単位：100単位×１バイアル

【主 要 文 献】

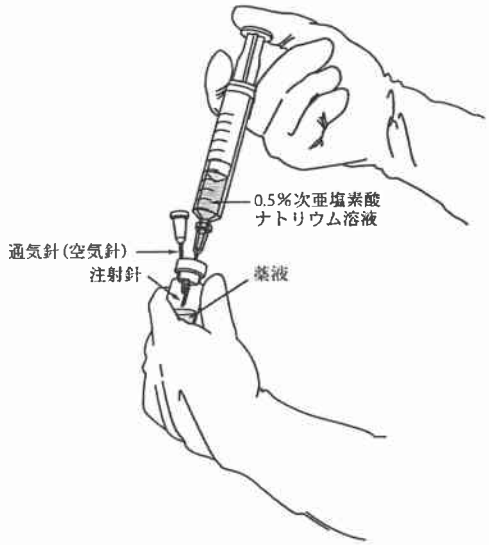
1) 田中智子ほか：日皮会誌, **120**(8), 1607-1625(2010)
2) 社内資料：分布に関する試験
3) 岩重博康ほか：日本眼科学会雑誌, **99**(6), 663-668(1995)
4) 丸尾敏夫ほか：眼科臨床医報, **89**(3), 340-344(1995)
5) 目崎高広ほか：脳と神経, **47**(8), 749-754(1995)
6) 目崎高広ほか：脳と神経, **51**(5), 427-432(1999)
7) 目崎高広ほか：脳と神経, **47**(9), 857-862(1995)
8) Kaji R, et al.：Curr Med Res Opin, **26**, 1983-1992(2010)
9) Kaji R, et al.：J Neurol, **257**, 1330-1337(2010)
10) 社内資料：薬効薬理試験
11) Aoki R, et al.：Eur J Neurol, **2**, 3-9(1995)
12) 社内資料：薬効薬理試験
13) Campanati A, et al.：Clin Ther, **25**(1), 298-308(2003)

【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566　東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

・ボトックス注用50単位／100単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。
失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。
薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

製造販売元(輸入)
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷４−６−15
http://glaxosmithkline.co.jp

® marks owned by Allergan inc.

®登録商標

様式３

（新聞発表用）

1	販売名	① ラジカット注 30mg ② ラジカット点滴静注バッグ 30mg
2	一般名	エダラボン
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	①: 1 管（20 mL）中にエダラボン 30 mg を含有する注射剤 ②: 1 袋（100 mL）中にエダラボン 30 mg を含有する注射剤
5	用法・用量	①: 1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善 通常、成人に 1 回 1 管（エダラボンとして 30 mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。 発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。 2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制 通常、成人に 1 回 2 管（エダラボンとして 60 mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。 通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。 ②: 1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善 通常、成人に 1 回 1 袋（エダラボンとして 30 mg）を、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。 発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。 2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制 通常、成人に 1 回 2 袋（エダラボンとして 60 mg）を、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。 通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。 （下線部は今回追加）
6	効能・効果	1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善 2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制 （下線部は今回追加）
7	備考	・添付文書を別紙として添付 本剤はフリーラジカル消去剤であり、今回、筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制に関する効能追加について申請したものである。

添付文書（案）

2015年●月改訂

日本標準商品分類番号
87119

フリーラジカルスカベンジャー

日本薬局方 エダラボン注射液

処方箋医薬品(注)

ラジカット®注30mg

RADICUT® inj. 30mg

承認番号	21300AMZ00377
薬価収載	2001年6月
販売開始	2001年6月
国際誕生	2001年4月
再審査結果	2011年3月
効能追加	2015年●月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
（1）重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害が悪化するおそれがある．筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合，「重要な基本的注意」の項(3)-3), 4)参照〕
（2）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分〔1管（20mL）中〕	日局　エダラボン	30mg
添加物〔1管（20mL）中〕	亜硫酸水素ナトリウム	20mg
	L－システイン塩酸塩水和物	10mg
	塩化ナトリウム	135mg
	水酸化ナトリウム	適量
	リン酸	適量
性状・剤形	無色澄明・水性注射剤	
pH	3.0～4.5	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

【効能・効果】
1．脳梗塞急性期に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善
2．筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合
1．臨床試験に組み入れられた患者のALS重症度分類，呼吸機能等の背景及び試験ごとの結果を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと（【臨床成績】の項参照）．
2．ALS重症度分類4度以上の患者及び努力性肺活量が理論正常値の70%未満に低下している患者における本剤の投与経験は少なく，有効性及び安全性は確立していない．これらの患者に本剤を投与することについては，リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること．

【用法・用量】
1．脳梗塞急性期に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善
通常，成人に1回1管（エダラボンとして30mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し，30分かけて1日朝夕2回の点滴静注を行う．
発症後24時間以内に投与を開始し，投与期間は14日以内とする．
2．筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
通常，成人に1回2管（エダラボンとして60mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し，60分かけて1日1回点滴静注を行う．
通常，本剤投与期と休薬期を組み合わせた28日間を1クールとし，これを繰り返す．第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休薬し，第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休薬する．

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
脳梗塞急性期の患者に使用する場合
症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること．

【使用上の注意】
1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）腎機能障害，脱水のある患者〔急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある．特に投与前のBUN/クレアチニン比が高い患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている．（「重要な基本的注意」の項参照）〕
（2）感染症のある患者〔全身状態の悪化により急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある．（「重要な基本的注意」の項参照）〕
（3）肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）〕
（4）心疾患のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある．また，腎機能障害があらわれるおそれがある．〕
（5）高度な意識障害（Japan Coma Scale 100以上：刺激しても覚醒しない）のある患者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている．（「重要な基本的注意」の項参照）〕
（6）高齢者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている．（「重要な基本的注意」の項参照）〕

2．重要な基本的注意
（1）本剤の投与は，本剤に関する十分な知識及び適応疾患の治療経験を持つ医師との連携のもとで行うこと．
（2）投与に際しては，患者又はそれに代わり得る適切な者に対して，本剤の副作用等について十分な説明を行うこと．
（3）急性腎不全又は腎機能障害の増悪，重篤な肝障害，播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれ，致命的な経過をたどることがある．これらの症例では，腎機能障害，肝機能障害，血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている．
1）検査値の急激な悪化は，投与開始初期に発現することが多いので，投与前又は投与開始後速やかにBUN，クレアチニン，AST（GOT），ALT（GPT），LDH，CK

（CPK），赤血球，血小板等の腎機能検査，肝機能検査及び血液検査を実施すること．本剤投与中も，腎機能検査，肝機能検査及び血液検査を頻回に実施し，検査値の異常や乏尿等の症状が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．また，投与後も継続して十分な観察を行うこと．

2) 投与前に BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められた患者では，致命的な経過をたどる例が多く報告されているので，投与に際し全身管理を徹底すること．

3) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者では，病勢進展に伴う筋萎縮により血清クレアチニン値の低下を認める可能性があるため，一時点の血清クレアチニン値を基準値と比較するのではなく，血清クレアチニン値の推移を確認し，悪化傾向の有無を確認すること．また，BUN 値は体内水分量等により変動するため，一時点の BUN 値を基準値と比較するのではなく，BUN 値の推移を確認し，悪化傾向の有無を確認すること．

4) 筋萎縮のある患者では，投与開始前及び投与中定期的に，血清クレアチニン値・BUN 値の測定に加えて，血清シスタチン C による推定糸球体濾過量の算出や，蓄尿によるクレアチニンクリアランスの算出等，筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施すること．

5) 投与中に腎機能障害が発現した場合は，直ちに投与を中止し，腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと．

6) 投与中に感染症等の合併症を発症し，抗生物質を併用した場合には，投与継続の可否を慎重に検討し，投与を継続する場合は特に頻回に検査を実施すること．また，投与終了後も頻回の検査を実施して観察を十分に行うこと．（「相互作用」の項参照）

7) 感染症を合併した患者，高度な意識障害（Japan Coma Scale 100 以上）のある患者においては，致命的な経過をたどる例が多く報告されているので，投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること．

8) 特に高齢者においては，致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること．

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質（セファゾリンナトリウム，セフォチアム塩酸塩，ピペラシリンナトリウム等）	腎機能障害が増悪するおそれがあるので，併用する場合には頻回に腎機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）	機序は不明であるが，本剤は主として腎臓から排泄されるため，腎排泄型の抗生物質との併用により，腎臓への負担が増強する可能性が考えられる．

4. 副作用

脳梗塞急性期

承認時までの国内臨床試験（承認時）

総症例数 569 例中 26 例（4.57%）30 件の副作用が報告されている．主な副作用は肝機能障害 16 件（2.81%），発疹 4 件（0.70%）等であった．また，臨床検査値の異常変動は 569 例中 122 例（21.4%）に認められ，主なものは AST（GOT）上昇 7.71%（43/558），ALT（GPT）上昇 8.23%（46/559）等の肝機能検査値異常であった．

承認後における調査（再審査終了時）

使用成績調査：3,882 例中報告された副作用は 431 例（11.10%）709 件であった．主な副作用は肝障害・肝機能異常 160 件（4.12%），AST（GOT）上昇 79 件（2.04%），ALT（GPT）上昇 59 件（1.52%），LDH 上昇 34 件（0.88%），γ-GTP 上昇 33 件（0.85%），ALP 上昇 24 件（0.62%），腎機能障害 22 件（0.57%）等であった．

製造販売後臨床試験：194 例中報告された副作用は 20 例（10.31%）30 件であった．主な副作用は肝障害・肝機能障害 5 件（2.58%），不眠症 2 件（1.03%），発熱 2 件（1.03%）等であった．また，臨床検査値の異常変動は 194 例中 52 例（26.80%）に認められ，主なものは AST（GOT）上昇 17 件（8.76%），ALT（GPT）上昇 12 件（6.19%），血清尿酸上昇 10 件（5.15%），クレアチニン上昇 9 件（4.64%）等であった．

小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査：118 例中報告された副作用は 5 例（4.24%）6 件であり，主な副作用は肝障害・肝機能異常 4 件（3.39%）であった．

筋萎縮性側索硬化症（ALS）

承認時までの国内臨床試験（効能追加承認時）

総症例数 317 例中 37 例（11.7%）46 件の副作用が報告されている．主な副作用は発疹 4 件（1.3%），肝障害 4 件（1.3%），高血圧 3 件（0.9%），γ-GTP 上昇 3 件（0.9%），尿中ブドウ糖陽性 3 件（0.9%）等であった．

(1) 重大な副作用

1) **急性腎不全**（0.26%），**ネフローゼ症候群**（0.02%）：急性腎不全，ネフローゼ症候群があらわれることがあるので，頻回に腎機能検査を実施し観察を十分に行うこと．腎機能低下所見や乏尿等の症状が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）

2) **劇症肝炎**（頻度不明），**肝機能障害**（0.24%），**黄疸**（頻度不明）：劇症肝炎等の重篤な肝炎，AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，γ-GTP，LDH，ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，頻回に肝機能検査を実施し観察を十分に行うこと．異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）

3) **血小板減少**（0.08%），**顆粒球減少**（頻度不明）：血小板減少，顆粒球減少があらわれることがあるので，頻回に血液検査を実施し観察を十分に行うこと．異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）

4) **播種性血管内凝固症候群（DIC）**（0.08%）：播種性血管内凝固症候群があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行うこと．播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．

5) **急性肺障害**（頻度不明）：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常を伴う急性肺障害があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと．

6) **横紋筋融解症**（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．

7) **ショック，アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（蕁麻疹，血圧低下，呼吸困難等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注]	発疹	発赤，腫脹，膨疹，瘙痒感	紅斑（多形滲出性紅斑等）
血液	赤血球減少，白血球増多，白血球減少，ヘマトクリット値減少，ヘモグロビン減少，血小板増加，血小板減少		
注射部位		注射部発疹，注射部発赤腫脹	
肝臓	総ビリルビン値上昇，ウロビリノーゲン陽性，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，LDH上昇，Al-P上昇，γ-GTP上昇	ビリルビン尿	
腎臓	BUN上昇，血清尿酸上昇，蛋白尿，血尿，クレアチニン上昇	血清尿酸低下	多尿
消化器		嘔気，嘔吐	
その他	発熱，血清コレステロール上昇，トリグリセライド上昇，血清総蛋白減少，CK（CPK）上昇，CK（CPK）低下，血清カリウム低下，血清カリウム上昇，尿中ブドウ糖陽性	熱感，血圧上昇，血清コレステロール低下，血清カルシウム低下，頭痛	

発現頻度は脳梗塞急性期患者を対象とした国内臨床試験，承認後の調査結果及び筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象とした国内臨床試験（効能追加承認時）に基づき算出した．

注）このような場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，副作用があらわれた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと．特に高齢者においては，致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること．（「重要な基本的注意」の項参照）

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること．〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている．〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない．〔脳梗塞急性期：使用経験が少ない，ALS：使用経験がない．〕

8. 適用上の注意

(1) **アンプルカット時**：

本剤の容器はワンポイントカットアンプルを使用しているので，丸印を上にして下方向へ折ること．なお，アンプルカット時の異物混入を避けるためエタノール綿等で清拭しカットすること．

(2) **調製時**：

1) 本剤は原則として生理食塩液で希釈すること．〔各種糖を含む輸液と混合すると，その後エダラボンの濃度低下を来すことがある．〕

2) 高カロリー輸液，アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと．〔混合すると，その後エダラボンの濃度低下を来すことがある．〕

3) 抗痙攣薬の注射液（ジアゼパム，フェニトインナトリウム等）と混合しないこと．〔白濁することがある．〕

4) カンレノ酸カリウムと混合しないこと．〔白濁することがある．〕

9. その他の注意

(1) 本剤投与中あるいは投与後に，脳塞栓の再発又は脳内出血が認められたとの報告がある．

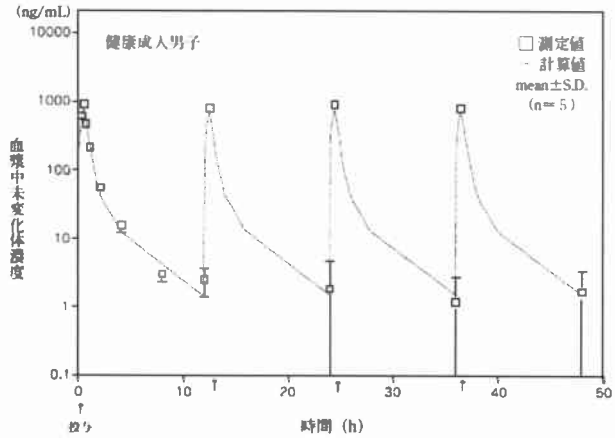
(2) 24時間持続静注によるイヌ28日間投与毒性試験において，60 mg/kg/日以上の用量で，四肢動作の限定，歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄（背索）の神経線維変性が観察されたとの報告がある．

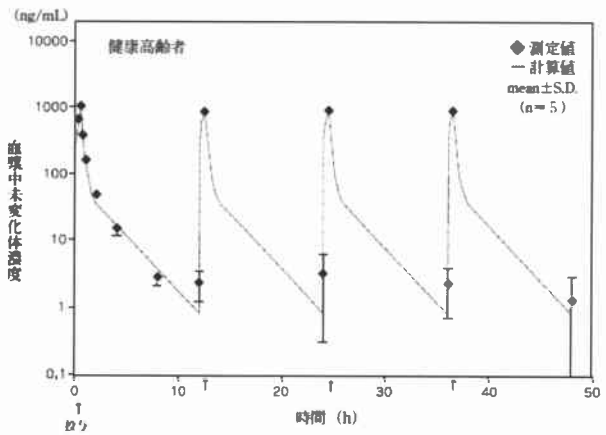
【薬物動態】

1. 血中濃度[1)]

健康成人男子（5例）及び65歳以上の健康高齢者（5例）に本剤を体重1 kg当たり0.5mg，30分かけて1日2回2日間反復点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移及び初回投与時の血漿中未変化体濃度推移から求めたパラメータは次のとおりである．

（注）本剤の脳梗塞急性期で承認された1回用量は30mg，筋萎縮性側索硬化症（ALS）で承認された1回用量は60mgである．





(mean±S.D.)

薬物動態パラメータ	健康成人男子（5例）	健康高齢者（5例）
C_{max} (ng/mL)	888±171	1041±106
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.27±0.11	0.17±0.03
$t_{1/2\beta}$ (h)	2.27±0.80	1.84±0.17

健康成人男子及び健康高齢者いずれにおいても血漿中未変化体濃度はほぼ同様に消失し，蓄積性は認められなかった．

2. 血清蛋白結合率[2)]

エダラボン（5μM及び10μM）のヒト血清蛋白及びヒト血清アルブミンに対する結合率は，92%及び89～91%で

あった（*in vitro*）.

3. **代謝** [1)]

健康成人男子及び健康高齢者の血漿中における主代謝物は硫酸抱合体であり，グルクロン酸抱合体も検出された．一方，尿中においては主代謝物はグルクロン酸抱合体であり，硫酸抱合体も認められた．

4. **排泄** [1)]

健康成人男子及び健康高齢者に本剤を1日2回2日間反復点滴静脈内投与（0.5mg/kg/30分×2回/日）したとき，各回投与12時間までに尿中に未変化体として0.7～0.9%，代謝物として71.0～79.9%が排泄された．

（注）本剤の脳梗塞急性期で承認された1回用量は30mg，筋萎縮性側索硬化症（ALS）で承認された1回用量は60mgである．

【臨床成績】

1. 脳梗塞急性期 [3～7)]

発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者[※1]を対象に実施した，プラセボ対照の二重盲検群間比較試験において，エダラボン群は神経症候，日常生活動作障害の改善を示した．最終全般改善度における改善率の差は32.8%（95%信頼区間：20.3～45.3%）であり，順位和検定でエダラボン群とプラセボ群の間に有意な差が認められた．この内，発症後24時間以内に投与を開始した患者においては，最終全般改善度における改善率の差は48.2%（95%信頼区間：26.6～69.7%）であった．全症例及び発症後24時間で層別した最終全般改善度（改善以上）は表1のとおりである．

表1 最終全般改善度で改善以上であった患者の割合

	エダラボン群	プラセボ群
全症例 発症後72時間以内に投与を開始	64.8% （81例/125例）	32.0% （40例/125例）
発症後24時間以内に投与を開始	73.8% （31例/42例）	25.6% （10例/39例）

また，全症例における3ヵ月以内の退院日（入院中の場合は3ヵ月後）に評価した機能予後（modified Rankin Scale）に関し，エダラボン群とプラセボ群の間に順位和検定で有意な差が認められ，「全く症状なし」の率においてエダラボン群がプラセボ群を上回った（エダラボン群：22.3%（27例/121例），プラセボ群：10.0%（12例/120例））．この内，発症後24時間以内に投与を開始した患者において，「全く症状なし」の率はエダラボン群：34.1%（14例/41例），プラセボ群：2.9%（1例/35例）であった．
なお，両群とも基礎治療として濃グリセリン・果糖を原則併用している．

上記を含む承認時までの全臨床試験における1回30mg投与症例の全般改善度の改善率（改善以上）は，発症後72時間以内の患者[※1]においては65.9%（178例/270例）であったが，発症後24時間以内の患者においては70.3%（71例/101例）と効果はより顕著であった．

※1 開発時の臨床試験は主として発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に実施された．この全症例を対象にした解析において有効性が認められたが，層別解析の結果，発症後24時間以内に投与を開始した症例において効果がより顕著であったため，承認された用法・用量においては「発症後24時間以内に投与を開始」と設定された．

（注）本剤の承認された用法・用量の抜粋：

発症後24時間以内に投与を開始し，投与期間は14日以内とする．

2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

本剤投与による生存期間への影響を確認する試験は実施されていない．

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験2回目） [8)]

ALS患者（El Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」又は「Probable」に該当し，ALS重症度分類1度又は2度，努力性肺活量（%FVC）が80%以上及び罹病期間が2年以内）を対象に，本剤60mg又はプラセボを6クール[※2]点滴静注した結果，主要評価項目である改訂ALS機能評価尺度（ALSFRS-R）の変化量は表2のとおりであり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた．

表2 ALSFRS-Rスコア変化量

投与群	評価例数 [a)]	ALSFRS-Rスコア [b)] 第1クール投与開始前	ALSFRS-Rスコア [b)] 最終評価時 [c)]	変化量 [d)e)]	プラセボ群との比較 [e)] 群間差[95%信頼区間]	プラセボ群との比較 [e)] p値
プラセボ群	66	41.9±2.2	35.0±5.6	-7.50±0.66	2.49 [0.99, 3.98]	0.0013
本剤群	68	41.9±2.5	37.5±5.3	-5.01±0.64		

a) 第3クール完了例（投与開始81日後到達症例）が評価対象
b) 平均値±標準偏差
c) 第6クール投与終了2週後又は中止時（LOCF）
d) 調整済平均値±標準誤差
e) 投与群，前観察期ALSFRS-Rスコア変化量，El Escorial改訂Airlie House診断基準及び年齢を因子とした分散分析モデルに基づく

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験1回目） [9)]

ALS患者（El Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」，「Probable」又は「Probable-laboratory-supported」に該当し，ALS重症度分類1度又は2度，%FVCが70%以上及び罹病期間が3年以内）を対象に，本剤60mg又はプラセボを6クール[※2]点滴静注した結果，主要評価項目であるALSFRS-Rの変化量は表3のとおりであり，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

表3 ALSFRS-Rスコア変化量

投与群	評価例数 [a)]	ALSFRS-Rスコア [b)] 第1クール投与開始前	ALSFRS-Rスコア [b)] 最終評価時 [c)]	変化量 [d)e)]	プラセボ群との比較 [e)] 群間差[95%信頼区間]	プラセボ群との比較 [e)] p値
プラセボ群	99	41.1±2.9	35.1±7.4	-6.35±0.84	0.65 [-0.90, 2.19]	0.4108
本剤群	100	40.5±3.5	35.3±7.1	-5.70±0.85		

a) 第3クール完了例（投与開始81日後到達症例）が評価対象
b) 平均値±標準偏差
c) 第6クール投与終了2週後又は中止時（LOCF）
d) 調整済平均値±標準誤差
e) 投与群，前観察期ALSFRS-Rスコア変化量，初発症状（球症状四肢症状）及びリルゾール併用有無を因子とした分散分析モデルに基づく

(3) ALS重症度分類3度の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 [10)]

ALS重症度分類3度のALS患者を対象に，本剤60mg又はプラセボを6クール[※2]点滴静注した結果，主要評価項目であるALSFRS-Rの変化量は表4のとおりであり，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

表4 ALSFRS-Rスコア変化量

投与群	評価例数 a)	ALSFRS-Rスコア b)		変化量 d)e)	プラセボ群との比較 e)	
		第1クール投与開始前	最終評価時 c)		群間差[95%信頼区間]	p値
プラセボ群	12	34.6±3.3	29.2±4.9	-6.00±1.83	-0.52 [-5.62, 4.58]	0.8347
本剤群	13	32.5±5.5	26.6±9.9	-6.52±1.78		

a) 第3クール完了例（投与開始81日後到達症例）が評価対象
b) 平均値±標準偏差
c) 第6クール投与終了2週後又は中止時（LOCF）
d) 調整済平均値±標準誤差
e) 投与群及び前観察期ALSFRS-Rスコア変化量を因子とした分散分析モデルに基づく

※2:1日1回14日間の連日投与とそれに続く14日間の休薬期間を第1クールとし，第1クール終了後に，14日間のうち1日1回計10日間の投与とそれに続く14日間の休薬期間から成るクールを5回繰り返した（第2～6クール）．

【薬効薬理】

1. 作用機序

ヒドロキシルラジカル（・OH）等のフリーラジカルが虚血に伴う脳血管障害の主要な1因子であることは数多く報告されており，虚血ないし虚血—再開通時にはアラキドン酸代謝系の異常亢進等によりフリーラジカルの産生が増加する．このフリーラジカルは細胞膜脂質の不飽和脂肪酸を過酸化することにより細胞膜傷害ひいては脳機能障害を引き起こす．

また，筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症並びに病勢進展は原因不明であるが，フリーラジカルによる酸化ストレスが関与している可能性が示唆されている．

本剤は，フリーラジカルを消去し脂質過酸化を抑制する作用により，脳細胞（血管内皮細胞・神経細胞）の酸化的傷害を抑制する．

すなわち，脳梗塞急性期に対しては，脳浮腫，脳梗塞，神経症候，遅発性神経細胞死などの虚血性脳血管障害の発現及び進展（増悪）を抑制することにより脳保護作用を示す．筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対しても，神経細胞の酸化的傷害を抑制することで病勢進展の抑制を示す．

2. 脳梗塞急性期に対する作用

(1) **脳神経保護作用** [6]

NAA（N-acetyl aspartate）は特異的生存神経細胞マーカーであり，脳梗塞発症直後より減少し24時間以降傷害組織ではほとんど観察されなくなるとされる．脳梗塞急性期患者に本剤を投与し，^{1}H-MRS（magnetic resonance spectroscopy）により測定したところ，梗塞巣中心部のNAAは，第28病日においてコントロール群に比し有意に保持されていた．

(2) **梗塞周辺領域血流量低下に対する抑制作用** [7]

脳梗塞急性期患者（8例）に本剤を投与し，^{133}Xe -SPECT（シングルフォトン断層法）により局所脳血流量を測定したところ，機能予後（modified Rankin Scale）の良好例（5例）では，梗塞周辺領域の局所脳血流量低下に対して抑制作用が認められた．

3. 脳虚血モデルに対する脳保護作用 [11～16]

(1) **脳浮腫及び脳梗塞抑制作用，神経症候軽減作用**

虚血性脳血管障害モデル（ラット）において，虚血後若しくは虚血再開通後の静脈内投与（3mg/kg）は，脳浮腫及び脳梗塞の進展を抑制し，随伴する神経症候を軽減した．

(2) **遅発性神経細胞死抑制作用**

前脳虚血再開通モデル（ラット）において，再開通直後の静脈内投与（3mg/kg）は，遅発性神経細胞死を抑制した．

4. フリーラジカル消去作用 [11, 12, 17～19]

(1) **フリーラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用**（*in vitro*）

エダラボンは，ヒドロキシルラジカル消去作用を示した．また，ヒドロキシルラジカルによるリノール酸の過酸化及び脳ホモジネートの脂質過酸化を濃度依存的に抑制した．更に，水溶性及び脂溶性ペルオキシルラジカルによる人工リン脂質膜リポソームの脂質過酸化を抑制した．

(2) **脳虚血モデルに対するフリーラジカル消去作用**

ラット脳虚血モデルに対し脳保護作用を示した用量（3mg/kg）の静脈内投与は，虚血周辺部位及び虚血再開通部位におけるヒドロキシルラジカルの増加を抑制した．

(3) **フリーラジカルによる血管内皮細胞傷害に対する抑制作用**（*in vitro*）

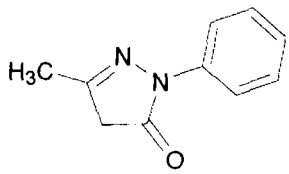
1μMから15-HPETE（hydroperoxyeicosatetraenoic acid）による培養血管内皮細胞傷害を抑制した．

5. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態に関連した試験 [20]

家族性ALSの原因遺伝子とされる変異型スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）を導入したトランスジェニックラットに対し，エダラボン 3 mg/kg/hを1時間かけて静脈内投与（2日間投与し2日間休薬を繰り返す用法）し，ラットの正向反射消失時まで投与したとき，四肢の運動機能を総合的に評価する傾斜板の角度について，雌で有意な低下抑制作用が認められた．

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エダラボン，Edaravone
化学名：5-Methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one
分子式：$C_{10}H_{10}N_2O$
分子量：174.20
構造式：



性　状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末．
エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすく，水に溶けにくい．
融　点：127～131℃

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

【包装】

ラジカット注30mg：20mL×10管

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1）横田愼一　他：臨床薬理 1997；28（3）:693-702
2）山本美奈子　他：薬理と治療 1997；25（Suppl.7）:1755-1763
3）大友英一　他：Ther.Res.1998；19（4）:1311-1332
4）MCI-186 脳梗塞急性期研究会：医学のあゆみ 1998；185（11）:841-863
5）Otomo,E. et al.：Cerebrovasc.Dis.2003；15:222-229
6）Houkin,K. et al.：J.Stroke Cerebrovasc. Dis.1998；7

(5) :315-322
7) 三森研自　他：Ther. Res.1998；19（4）:1333-1345
8) 田辺三菱製薬(株)：検証的試験 2 回目（社内資料）
9) Abe,K. et al. : Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.2014；15（7-8）:610-617
10) 田辺三菱製薬(株)：ALS 重症度分類 3 度の患者を対象とした探索的試験（社内資料）
11) Mizuno, A. et al.:Gen.Pharmacol.1998；30（4）:575-578
12) Yamamoto,T. et al.:Brain Res.1997；762:240-242
13) Abe,K. et al.:Stroke 1988；19（4）:480-485
14) 高松康雄　他：薬理と治療 1997；25（Suppl.7）:1785-1791
15) Kawai,H. et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther.1997；281（2）:921-927
16) Nishi,H. et al.:Stroke 1989；20（9）:1236-1240
17) 渡辺俊明　他：薬理と治療 1997；25（Suppl.7）:1691-1698
18) Yamamoto,Y. et al.:Redox Rep.1996；2（5）:333-338
19) Watanabe,T. et al.:Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1988；33（1）:81-87
20) 田辺三菱製薬(株)：Effects of MCI-186 in superoxide dismutase (SOD) transgenic rats (amyotrophic lateral sclerosis model)（社内資料）

2. 文献請求先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10
電話 0120-753-280

添付文書（案）

2015年●月改訂

日本標準商品分類番号
87119

処方箋医薬品(注)

フリーラジカルスカベンジャー

ラジカット®点滴静注バッグ30mg

RADICUT® BAG for I.V. Infusion 30mg

エダラボン注射剤

承認番号	22200AMX00224
薬価収載	2010年4月
販売開始	2010年5月
効能追加	2015年●月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱及び容器に表示の使用期限内に使用すること
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
（1）重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害が悪化するおそれがある．筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合，「重要な基本的注意」の項(3)-3), 4)参照〕
（2）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分〔1袋（100mL）中〕	日局　エダラボン　30mg	
添加物〔1袋（100mL）中〕	亜硫酸水素ナトリウム	20mg
	L－システイン塩酸塩水和物	10mg
	塩化ナトリウム	855mg
	水酸化ナトリウム	適量
	リン酸	適量
性状・剤形	無色澄明の水溶液	
pH	3.5～5.0	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

【効能・効果】
1．脳梗塞急性期に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善
2．筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合
1．臨床試験に組み入れられた患者のALS重症度分類，呼吸機能等の背景及び試験ごとの結果を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと（【臨床成績】の項参照）．
2．ALS重症度分類4度以上の患者及び努力性肺活量が理論正常値の70%未満に低下している患者における本剤の投与経験は少なく，有効性及び安全性は確立していない．これらの患者に本剤を投与することについては，リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること．

【用法・用量】
1．**脳梗塞急性期に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善**
通常，成人に1回1袋（エダラボンとして30mg）を，30分かけて1日朝夕2回の点滴静注を行う．
発症後24時間以内に投与を開始し，投与期間は14日以内とする．
2．**筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制**
通常，成人に1回2袋（エダラボンとして60mg）を，60分かけて1日1回点滴静注を行う．
通常，本剤投与期と休薬期を組み合わせた28日間を1クールとし，これを繰り返す．第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休薬し，第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休薬する．

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
脳梗塞急性期の患者に使用する場合
症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること．

【使用上の注意】
1．**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
（1）腎機能障害，脱水のある患者〔急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある．特に投与前のBUN/クレアチニン比が高い患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている．（「重要な基本的注意」の項参照）〕
（2）感染症のある患者〔全身状態の悪化により急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある．（「重要な基本的注意」の項参照）〕
（3）肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）〕
（4）心疾患のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある．また，腎機能障害があらわれるおそれがある．〕
（5）高度な意識障害（Japan Coma Scale 100以上：刺激しても覚醒しない）のある患者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている．（「重要な基本的注意」の項参照）〕
（6）高齢者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている．（「重要な基本的注意」の項参照）〕

2．**重要な基本的注意**
（1）本剤の投与は，本剤に関する十分な知識及び適応疾患の治療経験を持つ医師との連携のもとで行うこと．
（2）投与に際しては，患者又はそれに代わり得る適切な者に対して，本剤の副作用等について十分な説明を行うこと．
（3）急性腎不全又は腎機能障害の増悪，重篤な肝障害，播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれ，致命的な経過をたどることがある．これらの症例では，腎機能障害，肝機能障害，血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている．
1）検査値の急激な悪化は，投与開始初期に発現することが多いので，投与前又は投与開始後速やかにBUN，クレアチニン，AST（GOT），ALT（GPT），LDH，CK（CPK），赤血球，血小板等の腎機能検査，肝機能検査及び血液検査を実施すること．本剤投与中も，腎機能検査，肝機能検査及び血液検査を頻回に実施し，検

査値の異常や乏尿等の症状が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．また，投与後も継続して十分な観察を行うこと．

2) 投与前に BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められた患者では，致命的な経過をたどる例が多く報告されているので，投与に際し全身管理を徹底すること．

3) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者では，病勢進展に伴う筋萎縮により血清クレアチニン値の低下を認める可能性があるため，一時点の血清クレアチニン値を基準値と比較するのではなく，血清クレアチニン値の推移を確認し，悪化傾向の有無を確認すること．また，BUN 値は体内水分量等により変動するため，一時点の BUN 値を基準値と比較するのではなく，BUN 値の推移を確認し，悪化傾向の有無を確認すること．

4) 筋萎縮のある患者では，投与開始前及び投与中定期的に，血清クレアチニン値・BUN 値の測定に加えて，血清シスタチン C による推定糸球体濾過量の算出や，蓄尿によるクレアチニンクリアランスの算出等，筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施すること．

5) 投与中に腎機能障害が発現した場合は，直ちに投与を中止し，腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと．

6) 投与中に感染症等の合併症を発症し，抗生物質を併用した場合には，投与継続の可否を慎重に検討し，投与を継続する場合は特に頻回に検査を実施すること．また，投与終了後も頻回の検査を実施して観察を十分に行うこと．（「相互作用」の項参照）

7) 感染症を合併した患者，高度な意識障害（Japan Coma Scale 100 以上）のある患者においては，致命的な経過をたどる例が多く報告されているので，投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること．

8) 特に高齢者においては，致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること．

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質（セファゾリンナトリウム，セフォチアム塩酸塩，ピペラシリンナトリウム等）	腎機能障害が増悪するおそれがあるので，併用する場合には頻回に腎機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）	機序は不明であるが，本剤は主として腎臓から排泄されるため，腎排泄型の抗生物質との併用により，腎臓への負担が増強する可能性が考えられる．

4. 副作用

脳梗塞急性期

承認時までの国内臨床試験（アンプル製剤承認時）

総症例数 569 例中 26 例（4.57%）30 件の副作用が報告されている．主な副作用は肝機能障害 16 件（2.81%），発疹 4 件（0.70%）等であった．また，臨床検査値の異常変動は 569 例中 122 例（21.4%）に認められ，主なものは AST（GOT）上昇 7.71%（43/558），ALT（GPT）上昇 8.23%（46/559）等の肝機能検査値異常であった．

承認後における調査（アンプル製剤再審査終了時）

使用成績調査：3,882 例中報告された副作用は 431 例（11.10%）709 件であった．主な副作用は肝障害・肝機能異常 160 件（4.12%），AST（GOT）上昇 79 件（2.04%），ALT（GPT）上昇 59 件（1.52%），LDH 上昇 34 件（0.88%），γ-GTP 上昇 33 件（0.85%），ALP 上昇 24 件（0.62%），腎機能障害 22 件（0.57%）等であった．

製造販売後臨床試験：194 例中報告された副作用は 20 例（10.31%）30 件であった．主な副作用は肝障害・肝機能障害 5 件（2.58%），不眠症 2 件（1.03%），発熱 2 件（1.03%）等であった．また，臨床検査値の異常変動は 194 例中 52 例（26.80%）に認められ，主なものは AST（GOT）上昇 17 件（8.76%），ALT（GPT）上昇 12 件（6.19%），血清尿酸上昇 10 件（5.15%），クレアチニン上昇 9 件（4.64%）等であった．

小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査：118 例中報告された副作用は 5 例（4.24%）6 件であり，主な副作用は肝障害・肝機能異常 4 件（3.39%）であった．

筋萎縮性側索硬化症（ALS）

承認時までの国内臨床試験（効能追加承認時）

総症例数 317 例中 37 例（11.7%）46 件の副作用が報告されている．主な副作用は発疹 4 件（1.3%），肝障害 4 件（1.3%），高血圧 3 件（0.9%），γ-GTP 上昇 3 件（0.9%），尿中ブドウ糖陽性 3 件（0.9%）等であった．

(1) 重大な副作用

1) **急性腎不全**（0.26%），**ネフローゼ症候群**（0.02%）：急性腎不全，ネフローゼ症候群があらわれることがあるので，頻回に腎機能検査を実施し観察を十分に行うこと．腎機能低下所見や乏尿等の症状が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）

2) **劇症肝炎**（頻度不明），**肝機能障害**（0.24%），**黄疸**（頻度不明）：劇症肝炎等の重篤な肝炎，AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，γ-GTP，LDH，ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，頻回に肝機能検査を実施し観察を十分に行うこと．異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）

3) **血小板減少**（0.08%），**顆粒球減少**（頻度不明）：血小板減少，顆粒球減少があらわれることがあるので，頻回に血液検査を実施し観察を十分に行うこと．異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）

4) **播種性血管内凝固症候群（DIC）**（0.08%）：播種性血管内凝固症候群があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行うこと．播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．

5) **急性肺障害**（頻度不明）：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常を伴う急性肺障害があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと．

6) **横紋筋融解症**（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．

7) **ショック，アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（蕁麻疹，血圧低下，呼吸困難等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症注)	発疹	発赤，腫脹，膨疹，瘙痒感	紅斑（多形滲出性紅斑等）
血液	赤血球減少，白血球増多，白血球減少，ヘマトクリット値減少，ヘモグロビン減少，血小板増加，血小板減少		
注射部位		注射部発疹，注射部発赤腫脹	
肝臓	総ビリルビン値上昇，ウロビリノーゲン陽性，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，LDH上昇，Al-P上昇，γ-GTP上昇	ビリルビン尿	
腎臓	BUN上昇，血清尿酸上昇，蛋白尿，血尿，クレアチニン上昇	血清尿酸低下	多尿
消化器		嘔気，嘔吐	
その他	発熱，血清コレステロール上昇，トリグリセライド上昇，血清総蛋白減少，CK（CPK）上昇，CK（CPK）低下，血清カリウム低下，血清カリウム上昇，尿中ブドウ糖陽性	熱感，血圧上昇，血清コレステロール低下，血清カルシウム低下，頭痛	

発現頻度は脳梗塞急性期患者を対象とした国内臨床試験，承認後の調査結果及び筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象とした国内臨床試験（効能追加承認時）に基づき算出した．

注）このような場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，副作用があらわれた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと．特に高齢者においては，致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること．（「重要な基本的注意」の項参照）

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること．〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている．〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない．〔脳梗塞急性期：使用経験が少ない，ALS：使用経験がない．〕

8. 適用上の注意

投与時：

1) 高カロリー輸液，アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと．〔混合すると，その後エダラボンの濃度低下を来すことがある．〕

2) 抗痙攣薬の注射液（ジアゼパム，フェニトインナトリウム等）と混合しないこと．〔白濁することがある．〕

3) カンレノ酸カリウムと混合しないこと．〔白濁することがある．〕

9. その他の注意

(1) 本剤投与中あるいは投与後に，脳塞栓の再発又は脳内出血が認められたとの報告がある．

(2) 24時間持続静注によるイヌ28日間投与毒性試験において，60 mg/kg/日以上の用量で，四肢動作の限定，歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄（背索）の神経線維変性が観察されたとの報告がある．

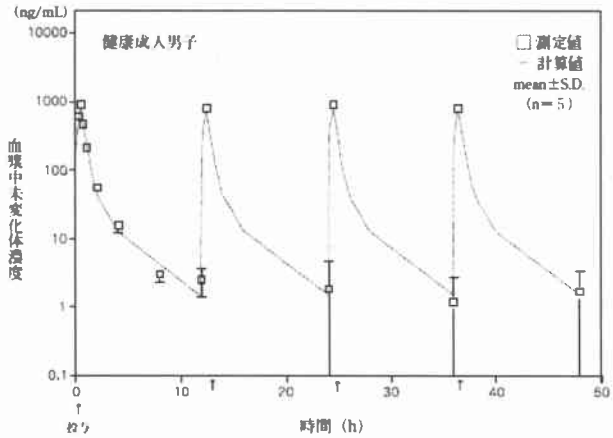
【薬物動態】

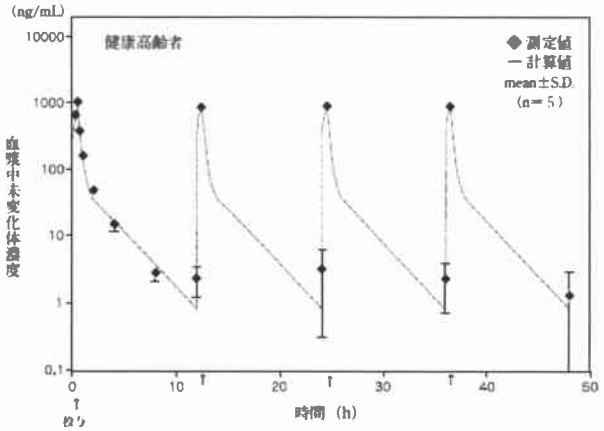
＜参考＞ラジカット注30mgの薬物動態

1. 血中濃度 [1)]

健康成人男子（5例）及び65歳以上の健康高齢者（5例）に本剤を体重1 kg当たり0.5mg，30分かけて1日2回2日間反復点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移及び初回投与時の血漿中未変化体濃度推移から求めたパラメータは次のとおりである．

（注）本剤の脳梗塞急性期で承認された1回用量は30mg，筋萎縮性側索硬化症（ALS）で承認された1回用量は60mgである．





（mean±S.D.）

薬物動態パラメータ	健康成人男子（5例）	健康高齢者（5例）
C_{max}（ng/mL）	888±171	1041±106
$t_{1/2\alpha}$（h）	0.27±0.11	0.17±0.03
$t_{1/2\beta}$（h）	2.27±0.80	1.84±0.17

健康成人男子及び健康高齢者いずれにおいても血漿中未変化体濃度はほぼ同様に消失し，蓄積性は認められなかった．

2. 血清蛋白結合率 [2)]

エダラボン（5μM及び10μM）のヒト血清蛋白及びヒト血清アルブミンに対する結合率は，92%及び89～91%であった（*in vitro*）．

3. 代謝 [1)]

健康成人男子及び健康高齢者の血漿中における主代謝物は硫酸抱合体であり，グルクロン酸抱合体も検出された．一方，尿中においては主代謝物はグルクロン酸抱合体であり，硫酸抱合体も認められた．

4. 排泄[1)]

健康成人男子及び健康高齢者に本剤を1日2回2日間反復点滴静脈内投与（0.5mg/kg/30分×2回/日）したとき，各回投与12時間までに尿中に未変化体として0.7～0.9%，代謝物として71.0～79.9%が排泄された．

（注）本剤の脳梗塞急性期で承認された1回用量は30mg，筋萎縮性側索硬化症（ALS）で承認された1回用量は60mgである．

【臨床成績】

1. 脳梗塞急性期[3~7)]

発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者※1を対象に実施した，プラセボ対照の二重盲検群間比較試験において，エダラボン群は神経症候，日常生活動作障害の改善を示した．最終全般改善度における改善率の差は32.8%（95%信頼区間：20.3～45.3%）であり，順位和検定でエダラボン群とプラセボ群の間に有意な差が認められた．この内，発症後24時間以内に投与を開始した患者においては，最終全般改善度における改善率の差は48.2%（95%信頼区間：26.6～69.7%）であった．全症例及び発症後24時間で層別した最終全般改善度（改善以上）は表1のとおりである．

表1 最終全般改善度で改善以上であった患者の割合

	エダラボン群	プラセボ群
全症例 発症後72時間以内に投与を開始	64.8% （81例/125例）	32.0% （40例/125例）
発症後24時間以内に投与を開始	73.8% （31例/42例）	25.6% （10例/39例）

また，全症例における3ヵ月以内の退院日（入院中の場合は3ヵ月後）に評価した機能予後（modified Rankin Scale）に関し，エダラボン群とプラセボ群の間に順位和検定で有意な差が認められ，「全く症状なし」の率においてエダラボン群がプラセボ群を上回った（エダラボン群：22.3%（27例/121例），プラセボ群：10.0%（12例/120例））．この内，発症後24時間以内に投与を開始した患者において，「全く症状なし」の率はエダラボン群：34.1%（14例/41例），プラセボ群：2.9%（1例/35例）であった．
なお，両群とも基礎治療として濃グリセリン・果糖を原則併用している．

上記を含む承認時までの全臨床試験における1回30mg投与症例の全般改善度の改善率（改善以上）は，発症後72時間以内の患者※1においては65.9%（178例/270例）であったが，発症後24時間以内の患者においては70.3%（71例/101例）と効果はより顕著であった．

※1 ラジカット注30mg開発時の臨床試験は主として発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に実施された．この全症例を対象にした解析において有効性が認められたが，層別解析の結果，発症後24時間以内に投与を開始した症例において効果がより顕著であったため，承認された用法・用量においては「発症後24時間以内に投与を開始」と設定された．

（注）ラジカット注30mgの承認された用法・用量の抜粋：
発症後24時間以内に投与を開始し，投与期間は14日以内とする．

2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

本剤投与による生存期間への影響を確認する試験は実施されていない．

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験2回目）[8)]

ALS患者（El Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」又は「Probable」に該当し，ALS重症度分類1度又は2度，努力性肺活量（%FVC）が80%以上及び罹病期間が2年以内）を対象に，本剤60mg又はプラセボを6クール※2点滴静注した結果，主要評価項目である改訂ALS機能評価尺度（ALSFRS-R）の変化量は表2のとおりであり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた．

表2 ALSFRS-Rスコア変化量

投与群	評価例数[a)]	ALSFRS-Rスコア[b)] 第1クール投与開始前	ALSFRS-Rスコア[b)] 最終評価時[c)]	変化量[d),e)]	プラセボ群との比較[e)] 群間差[95%信頼区間]	プラセボ群との比較[e)] p値
プラセボ群	66	41.9±2.2	35.0±5.6	-7.50±0.66	2.49 [0.99, 3.98]	0.0013
本剤群	68	41.9±2.5	37.5±5.3	-5.01±0.64		

a) 第3クール完了例（投与開始81日後到達症例）が評価対象
b) 平均値±標準偏差
c) 第6クール投与終了2週後又は中止時（LOCF）
d) 調整済平均値±標準誤差
e) 投与群，前観察期ALSFRS-Rスコア変化量，El Escorial改訂Airlie House診断基準及び年齢を因子とした分散分析モデルに基づく

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験1回目）[9)]

ALS患者（El Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」，「Probable」又は「Probable-laboratory-supported」に該当し，ALS重症度分類1度又は2度，%FVCが70%以上及び罹病期間が3年以内）を対象に，本剤60mg又はプラセボを6クール※2点滴静注した結果，主要評価項目であるALSFRS-Rの変化量は表3のとおりであり，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

表3 ALSFRS-Rスコア変化量

投与群	評価例数[a)]	ALSFRS-Rスコア[b)] 第1クール投与開始前	ALSFRS-Rスコア[b)] 最終評価時[c)]	変化量[d),e)]	プラセボ群との比較[e)] 群間差[95%信頼区間]	プラセボ群との比較[e)] p値
プラセボ群	99	41.1±2.9	35.1±7.4	-6.35±0.84	0.65 [-0.90, 2.19]	0.4108
本剤群	100	40.5±3.5	35.3±7.1	-5.70±0.85		

a) 第3クール完了例（投与開始81日後到達症例）が評価対象
b) 平均値±標準偏差
c) 第6クール投与終了2週後又は中止時（LOCF）
d) 調整済平均値±標準誤差
e) 投与群，前観察期ALSFRS-Rスコア変化量，初発症状（球症状/四肢症状）及びリルゾール併用有無を因子とした分散分析モデルに基づく

(3) ALS重症度分類3度の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[10)]

ALS重症度分類3度のALS患者を対象に，本剤60mg又はプラセボを6クール※2点滴静注した結果，主要評価項目であるALSFRS-Rの変化量は表4のとおりであり，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

表 4 ALSFRS-R スコア変化量

投与群	評価例数 a)	ALSFRS-R スコア b)		変化量 d)e)	プラセボ群との比較 e)	
		第1クール投与開始前	最終評価時 c)		群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	12	34.6±3.3	29.2±4.9	-6.00±1.83	-0.52 [-5.62, 4.58]	0.8347
本剤群	13	32.5±5.5	26.6±9.9	-6.52±1.78		

a) 第3クール完了例（投与開始81日後到達症例）が評価対象
b) 平均値±標準偏差
c) 第6クール投与終了2週後又は中止時（LOCF）
d) 調整済平均値±標準誤差
e) 投与群及び前観察期ALSFRS-Rスコア変化量を因子とした分散分析モデルに基づく

※2:1 日 1 回 14 日間の連日投与とそれに続く 14 日間の休薬期間を第 1 クールとし，第 1 クール終了後に，14 日間のうち 1 日 1 回計 10 日間の投与とそれに続く 14 日間の休薬期間から成るクールを 5 回繰り返した（第 2～6 クール）．

【薬効薬理】

1. 作用機序

ヒドロキシルラジカル（・OH）等のフリーラジカルが虚血に伴う脳血管障害の主要な 1 因子であることは数多く報告されており，虚血ないし虚血—再開通時にはアラキドン酸代謝系の異常亢進等によりフリーラジカルの産生が増加する．このフリーラジカルは細胞膜脂質の不飽和脂肪酸を過酸化することにより細胞膜傷害ひいては脳機能障害を引き起こす．

また，筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症並びに病勢進展は原因不明であるが，フリーラジカルによる酸化ストレスが関与している可能性が示唆されている．

本剤は，フリーラジカルを消去し脂質過酸化を抑制する作用により，脳細胞（血管内皮細胞・神経細胞）の酸化的傷害を抑制する．

すなわち，脳梗塞急性期に対しては，脳浮腫，脳梗塞，神経症候，遅発性神経細胞死などの虚血性脳血管障害の発現及び進展（増悪）を抑制することにより脳保護作用を示す．筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対しても，神経細胞の酸化的傷害を抑制することで病勢進展の抑制を示す．

2. 脳梗塞急性期に対する作用

(1) 脳神経保護作用 [6]

NAA（N-acetyl aspartate）は特異的生存神経細胞マーカーであり，脳梗塞発症直後より減少し 24 時間以降傷害組織ではほとんど観察されなくなるとされる．脳梗塞急性期患者に本剤を投与し，^{1}H-MRS（magnetic resonance spectroscopy）により測定したところ，梗塞巣中心部の NAA は，第 28 病日においてコントロール群に比し有意に保持されていた．

(2) 梗塞周辺領域血流量低下に対する抑制作用 [7]

脳梗塞急性期患者（8 例）に本剤を投与し，^{133}Xe -SPECT（シングルフォトン断層法）により局所脳血流量を測定したところ，機能予後（modified Rankin Scale）の良好例（5 例）では，梗塞周辺領域の局所脳血流量低下に対して抑制作用が認められた．

3. 脳虚血モデルに対する脳保護作用 [11～16]

(1) 脳浮腫及び脳梗塞抑制作用，神経症候軽減作用

虚血性脳血管障害モデル（ラット）において，虚血後若しくは虚血再開通後の静脈内投与（3mg/kg）は，脳浮腫及び脳梗塞の進展を抑制し，随伴する神経症候を軽減した．

(2) 遅発性神経細胞死抑制作用

前脳虚血再開通モデル（ラット）において，再開通直後の静脈内投与（3mg/kg）は，遅発性神経細胞死を抑制した．

4. フリーラジカル消去作用 [11, 12, 17～19]

(1) フリーラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用（*in vitro*）

エダラボンは，ヒドロキシルラジカル消去作用を示した．また，ヒドロキシルラジカルによるリノール酸の過酸化及び脳ホモジネートの脂質過酸化を濃度依存的に抑制した．更に，水溶性及び脂溶性ペルオキシルラジカルによる人工リン脂質膜リポソームの脂質過酸化を抑制した．

(2) 脳虚血モデルに対するフリーラジカル消去作用

ラット脳虚血モデルに対し脳保護作用を示した用量（3mg/kg）の静脈内投与は，虚血周辺部位及び虚血再開通部位におけるヒドロキシルラジカルの増加を抑制した．

(3) フリーラジカルによる血管内皮細胞傷害に対する抑制作用（*in vitro*）

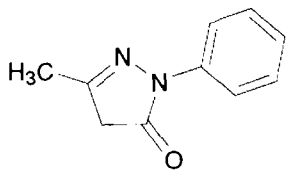
1μM から 15-HPETE（hydroperoxyeicosatetraenoic acid）による培養血管内皮細胞傷害を抑制した．

5. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態に関連した試験 [20]

家族性 ALS の原因遺伝子とされる変異型スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）を導入したトランスジェニックラットに対し，エダラボン 3 mg/kg/h を 1 時間かけて静脈内投与（2 日間投与し 2 日間休薬を繰り返す用法）し，ラットの正向反射消失時まで投与したとき，四肢の運動機能を総合的に評価する傾斜板の角度について，雌で有意な低下抑制作用が認められた．

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エダラボン，Edaravone
化学名：5-Methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one
分子式：$C_{10}H_{10}N_2O$
分子量：174.20
構造式：



性　状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末．
エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすく，水に溶けにくい．
融　点：127～131℃

【取り扱い上の注意】

(1) 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているので，プラスチックバッグの外包装は使用直前まで開封しないこと．また，開封後は速やかに使用すること．
(2) 外包装内に挿入している酸素検知剤の色がピンク以外になっている場合は使用しないこと．

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

【包装】

ラジカット点滴静注バッグ 30mg：100mL×10 袋

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1) 横田慎一　他：臨床薬理 1997；28（3）:693-702

2) 山本美奈子　他：薬理と治療 1997；25（Suppl.7）:1755-1763
3) 大友英一　他：Ther.Res.1998；19（4）:1311-1332
4) MCI-186 脳梗塞急性期研究会：医学のあゆみ 1998；185（11）:841-863
5) Otomo,E. et al.：Cerebrovasc.Dis.2003；15:222-229
6) Houkin,K. et al.：J.Stroke Cerebrovasc. Dis.1998；7（5）:315-322
7) 三森研自　他：Ther. Res.1998；19（4）:1333-1345
8) 田辺三菱製薬(株)：検証的試験 2 回目（社内資料）
9) Abe,K. et al.：Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.2014；15（7-8）:610-617
10) 田辺三菱製薬(株)：ALS 重症度分類 3 度の患者を対象とした探索的試験（社内資料）
11) Mizuno, A. et al.:Gen.Pharmacol.1998；30（4）:575-578
12) Yamamoto,T. et al.:Brain Res.1997；762:240-242
13) Abe,K. et al.:Stroke 1988；19（4）:480-485
14) 高松康雄　他：薬理と治療 1997；25（Suppl.7）:1785-1791
15) Kawai,H. et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther.1997；281（2）:921-927
16) Nishi,H. et al.:Stroke 1989；20（9）:1236-1240
17) 渡辺俊明　他：薬理と治療 1997；25（Suppl.7）:1691-1698
18) Yamamoto,Y. et al.:Redox Rep.1996；2（5）:333-338
19) Watanabe,T. et al.:Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1988；33（1）:81-87
20) 田辺三菱製薬(株)：Effects of MCI-186 in superoxide dismutase (SOD) transgenic rats (amyotrophic lateral sclerosis model)（社内資料）

2. 文献請求先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10
電話 0120-753-280

様式３

（新聞発表用）

1	販売名	タリオン錠 5mg，タリオン錠 10mg，タリオン OD 錠 5mg，タリオン OD 錠 10mg
2	一般名	ベポタスチンベシル酸塩
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	タリオン錠 5mg（1 錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 5 mg 含有） タリオン錠 10mg（1 錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 10 mg 含有） タリオン OD 錠 5mg（1 錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 5 mg 含有） タリオン OD 錠 10mg（1 錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 10 mg 含有）
5	用法・用量	＜成人＞ 通常，成人にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する． なお，年齢，症状により適宜増減する． ＜小児＞ 通常，7 歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する． （下線部は今回追加）
6	効能・効果	＜成人＞ アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚瘙痒症） ＜小児＞ アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，皮膚瘙痒症）に伴う瘙痒 （下線部は今回追加）
7	備考	・添付文書を別紙として添付 ・本剤は選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤である．

別紙

**2015年5月改訂(第14版) D5
*2015年4月改訂

日本標準商品分類番号	87449

貯　　法：室温保存、開封後は湿気を避けて保存のこと
使用期限：外箱、容器に使用期限を表示
規制区分：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

	錠5mg	錠10mg
承認番号	22000AMX01544	22000AMX01527
薬価収載	2008年6月	
販売開始	2000年10月	
再審査結果	2010年6月	
効能追加	2002年1月	
**用法追加	2015年5月	

選択的ヒスタミンH_1受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤

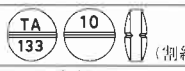
日本薬局方　ベポタスチンベシル酸塩錠

タリオン®錠5mg・タリオン®錠10mg

TALION® Tablets 5mg・Tablets 10mg

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	タリオン錠5mg	タリオン錠10mg
成分・含量(1錠中)	日局　ベポタスチンベシル酸塩	
	5mg	10mg
添加物	ステアリン酸マグネシウム、セルロース、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール6000、D-マンニトール	
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	白色	
外形		 (割線入)
サイズ(mm)	直径：6.1 厚さ：2.7	直径：7.1 厚さ：3.0
重さ(g)	0.084	0.125
識別コード	TA132	TA133

【効能・効果】
＜成人＞
アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙痒症)
**＜小児＞
アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症)に伴う瘙痒

【用法・用量】
＜成人＞
通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
**＜小児＞
通常、7歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。

【使用上の注意】
1．**慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度を上昇させることがある。また、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量(例えば1回量5mg)から投与するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量、休薬するなど適切な処置を行う。〕
2．**重要な基本的注意**
1)眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。〔「臨床成績」の項2参照〕
2)長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
3)本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
4)本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

3．**副作用**
＜成人＞
臨床試験(治験)：総症例1,446例中、副作用が報告されたのは137例(9.5%)であり、その主なものは、眠気83件(5.7%)、口渇16件(1.1%)、悪心12件(0.8%)、胃痛7件(0.5%)、下痢7件(0.5%)、胃部不快感6件(0.4%)、倦怠感4件(0.3%)、嘔吐4件(0.3%)等であった。また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは、総症例1,225例中64例(5.2%)で、主なものは、ALT(GPT)上昇1,209例中25件(2.1%)、尿潜血1,020例中11件(1.1%)、γ-GTP上昇1,130例中10件(0.9%)、AST(GOT)上昇1,210例中8件(0.7%)等であった。
使用成績調査(承認時～再審査期間終了時)：総症例4,453例中、副作用が報告されたのは89例(2.0%)であり、その主なものは、眠気59件(1.3%)等であった。
**＜小児＞
小児特定使用成績調査[1]：小児患者(5歳以上～15歳未満)1,316例中、副作用が報告されたのは14例(1.1%)であり、その主なものは眠気5件(0.4%)、口渇2件(0.2%)、蕁麻疹2件(0.2%)等であった。
臨床試験(治験)：第III相試験における小児患者(7歳以上15歳以下)615例中、副作用が報告されたのは14例(2.3%)であった。その主なものは、眠気5件(0.8%)、肝機能検査異常2件(0.3%)、AST(GOT)上昇2件(0.3%)等であった。
副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
**血液		白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多	
**精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、めまい	
**消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛	便秘
過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇	LDH、総ビリルビンの上昇	
**腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン	尿量減少、排尿困難、尿閉
**その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常

4．**高齢者への投与**
本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。

5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、また、動物実験で胎児への移行が認められている。〕

2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

**6．小児等への投与[1)]

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7．適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

【薬物動態】

1.血漿中濃度[2,3)]

＜成人＞

健康成人男子にベポタスチンベシル酸塩2.5～40mgを単回経口投与した時のベポタスチンの薬物速度論的パラメータは以下の通りである。

投与量(mg)	Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$(ng·hr/mL)	$t_{1/2}$(hr)
2.5	0.8±0.1	22.4±2.1	113.7±7.0	3.3±0.3
5	1.2±0.2	46.2±4.0	203.6±6.7	2.5±0.1
10	1.2±0.2	101.3±3.5	438.6±29.1	2.4±0.1
20	1.5±0.3	199.5±13.1	879.7±60.6	2.3±0.1
40	1.6±0.3	393.6±23.7	1916.4±81.1	2.9±0.2

(平均値±標準誤差，n=6)

20mg1日2回7日間の反復投与によっても蓄積性は認められず、投与開始2日目には血漿中濃度推移はほぼ定常状態に達した(最終投与後のCmax=138.4±9.6ng/mL、平均値±標準誤差，n=6)。血漿中ベポタスチン濃度に及ぼす食事の影響はほとんど認められなかった。

**＜小児＞[4)]

7～15歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者及び小児アトピー性皮膚炎患者にベポタスチンベシル酸塩10mgを1日2回2週間反復投与した時の投与後1～3時間及び投与後9～11時間の血漿中ベポタスチン濃度は以下の通りである。

	通年性アレルギー性鼻炎患者		アトピー性皮膚炎患者
	C_{1-3hr}	C_{9-11hr}	C_{9-11hr}
平均値±標準偏差(例数)	92.0±56.1(62)	8.2±4.0(43)	8.3±4.1(106)

(ng/mL)

2.代謝・排泄

血漿及び尿中に代謝物はほとんど認められず、投与後24時間までに投与量の75～90%が未変化体(ベポタスチン)として尿中に排泄された。

3.血漿蛋白結合率

健康成人男子に10mgを単回経口投与したときの投与1及び2時間後の血漿蛋白結合率は55.9及び55.0%であった。

4.腎機能障害患者での血漿中濃度[5)]

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス6～70mL/min)にベポタスチンベシル酸塩5mgを単回経口投与した場合、腎機能正常者に比べ腎機能低下に伴い最高血漿中濃度は若干の上昇がみられ、AUCは明らかに上昇した。腎機能障害患者に反復経口投与したときの定常状態における最高血漿中濃度は腎機能正常者に比べ1.2～1.8倍に増加することが予測された。

腎機能障害患者の分類(クレアチニンクリアランス)	Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	$t_{1/2}$(hr)	$AUC_{0-\infty}$(ng·hr/mL)
腎機能正常者(n=5)(>70mL/min)	1.2±0.4	55.1±16.8	2.9±0.5	241.1±50.6
軽度腎機能障害患者(n=5)(51～70mL/min)	1.0±0.0	61.0±10.8	3.1±0.6	304.0±61.7
中等度又は高度腎機能障害患者(n=6)(6～50mL/min)	3.3±1.0	66.3±7.7	8.5±3.6	969.1±398.3

(平均値±標準偏差)

5.高齢者での血漿中濃度[6)]

高齢者(クレアチニンクリアランス61.7～126.7mL/min)にベポタスチンベシル酸塩10mgを1日2回3日間反復経口投与したときの最終投与後の最高血漿中濃度は103.8±13.2ng/mL(平均値±標準偏差，n=10)であった。

【臨床成績】

1.臨床効果

＜成人＞

(1)アレルギー性鼻炎[7～9)]

アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験の最終全般改善度(中等度改善以上)は、63.6%（126/198）であった。

(2)蕁麻疹[10～13)]

慢性蕁麻疹を対象とした臨床試験(プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験は除く)の最終全般改善度(中等度改善以上)は、76.4%（191/250）であった。

また、プラセボを対照薬とした慢性蕁麻疹の二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較し瘙痒及び発斑の症状スコアを有意に減少させた。

症状	薬剤群	例数	投与前日		最終投与時		変化量		検定(無制約LSD法)
			平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	
瘙痒	10mg×2	55	2.75	0.091	1.13	0.122	−1.62	0.141	p<0.0001
	プラセボ	54	2.70	0.086	2.56	0.120	−0.15	0.133	
発斑	10mg×2	55	2.33	0.064	0.84	0.118	−1.49	0.124	p<0.0001
	プラセボ	54	2.30	0.063	1.83	0.114	−0.46	0.111	

(3)皮膚疾患に伴う瘙痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙痒症)[14)]

湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙痒症を対象とした一般臨床試験の最終全般改善度(中等度改善以上)は、全体で64.7%（119/184）で、疾患群別では湿疹・皮膚炎群63.1%（65/103）、痒疹群73.2%（30/41）、皮膚瘙痒症60.0%（24/40）であった。

**＜小児＞

(1)アレルギー性鼻炎[15,16)]

小児(7～15歳)を対象とした投与2週間の二重盲検比較試験において、本剤20mg/日(1回10mg、1日2回)群及びプラセボ群における鼻の3主徴(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉)合計スコア(最終評価時)のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はそれぞれ−1.587±1.332及び−1.102±1.462であり、共分散分析(投与群を因子、投与前スコアを共変量)の結果、本剤20mg/日のプラセボに対する優越性が検証された(p<0.001)。また、小児(7～15歳)の投与12週間の長期投与試験(非盲検)において、本剤20mg/日(1回10mg、1日2回)の鼻の3主徴(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉)合計スコアのベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は投与2週時−0.943±1.549、投与4週時−1.388±1.465、投与12週時−1.451±1.707であった。

(2)アトピー性皮膚炎[17)]

小児(7～15歳)を対象とした投与2週間の二重盲検比較試験において、本剤20mg/日(1回10mg、1日2回)群及びケトチフェンフマル酸塩群における瘙痒スコア(最終評価時)のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はそれぞれ−0.674±0.723及び−0.634±0.762であり、共分散分析(投与群を因子、投与前スコアを共変量)の結果、本剤20mg/日のケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対する非劣性が検証された(スコア変化量の調整済平均値の群間差の95%信頼区間上限が0.4以下)。

2.眠気及び精神運動能に対する影響[13,15～18,29)]

1)プラセボを対照薬とした慢性蕁麻疹の二重盲検群間比較試験において、本剤投与群〔20mg/日〕(55例)の眠気の副作用発現頻度は、プラセボ投与群(54例)と同程度であった。

**2)小児(7～15歳)を対象とした4試験の統合解析の結果、眠気の副作用発現頻度はプラセボ群で0.3%(1/395)、本剤20mg/日投与群で0.8%(5/615)であった。

3)健康成人男子を対象に連続加算テストによる精神運動機能に及ぼす影響を検討した結果、本剤投与群の正答数の変化率はプラセボ投与群と有意差がなく、精神運動機能に対する影響は認められなかった。

【薬効薬理】

1.ヒスタミンH_1受容体拮抗作用[19～21)]

1)ベポタスチンベシル酸塩はH_1受容体に対して選択的親和性を示し、5-HT_2、α_1、α_2、muscarinic受容体等に対しては親和性を示さなかった。

2)ベポタスチンベシル酸塩はヒスタミンによる皮膚血管透過性亢進(ラット、モルモット)を経口投与で抑制し、in vitroにおいてはヒスタミンによるモルモットの摘出平滑筋(気管支、回腸)の収縮を濃度依存的に抑制する。

2.I型アレルギー反応抑制作用[20～23)]

1)ベポタスチンベシル酸塩は経口投与により受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応(ラット、モルモット)、アナフィラキシー性ショック(モルモット)ならびに抗原により誘発される気道収縮(モルモット)を抑制する。

2)ベポタスチンベシル酸塩は経口投与により実験的アレルギー性鼻炎モデル(モルモット)における鼻腔抵抗の上昇ならびに抗原により誘発される鼻粘膜の血管透過性亢進(ラット)を抑制する。

3.好酸球に対する作用[24,25]

1)ベポタスチンベシル酸塩の経口投与は血小板活性化因子(PAF)(ラット、モルモット)及び抗原による(モルモット、マウス)好酸球浸潤を抑制する。

2)ベポタスチンベシル酸塩の経口投与は抗原により誘発される末梢血中好酸球の増多(マウス)を抑制する。

4.サイトカインの産生に対する作用[26]

ベポタスチンベシル酸塩はヒト末梢血単核球におけるインターロイキン-5の産生を抑制する(in vitro)。

5.その他の作用[19,27,28]

1)ベポタスチンベシル酸塩の中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、自律神経系・平滑筋、腎機能、代謝系及び血液系の一般薬理試験において特記すべき所見は認められていない(マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌ)。

2)ベポタスチンベシル酸塩の眠気誘発作用(マウス、ネコ)及び催不整脈作用(イヌ、モルモット)について検討したがこれらの作用は認められなかった。

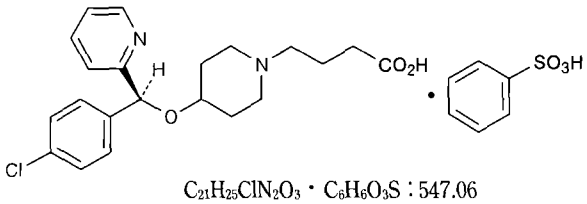
6.臨床薬理[29]

健康成人を対象としたヒスタミン誘発皮内反応試験において、ベポタスチンベシル酸塩5、10mgの経口投与で、膨疹及び紅斑を用量依存的に抑制し、投与後12時間においてもプラセボに比し有意に抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名:ベポタスチンベシル酸塩(Bepotastine Besilate)

○化学名:(S)-4-[4-[(4-Chlorophenyl)(pyridin-2-yl)methoxy]piperidin-1-yl]butanoic acid monobenzenesulfonate



$C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot C_6H_6O_3S$:547.06

○性状:

・白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

・酢酸(100)に極めて溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくい。

・1gを水100mLに溶かした液のpHは約3.8である。

・融点:159～163℃

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

タリオン錠5mg　:100錠(10錠×10)

タリオン錠10mg:100錠(10錠×10),
500錠(10錠×50),
1,000錠(10錠×100),
700錠(14錠×50),
500錠(バラ)

【主要文献】

1) 馬場駿吉:臨床医薬 2002;18(12):1371-1387
2) 横田秀雄　他:臨床医薬 1997;13(5):1137-1153
3) 門阪利雄　他:臨床医薬 1997;13(5):1155-1168
** 4) 田辺三菱製薬(株):小児と成人の薬物動態の比較(社内資料)
5) 川島一剛　他:臨床医薬 2003;19(6):637-648
6) 熊谷雄治　他:臨床医薬 1997;13(5):1169-1185
7) 馬場駿吉　他:臨床医薬 1997;13(5):1217-1235
8) 馬場駿吉　他:臨床医薬 1997;13(5):1259-1286
9) 馬場駿吉　他:臨床医薬 1997;13(5):1307-1335
10) 石橋康正　他:臨床医薬 1997;13(5):1199-1215
11) 石橋康正　他:臨床医薬 1997;13(5):1237-1257
12) 石橋康正　他:臨床医薬 1997;13(5):1287-1306
13) 川島　眞　他:臨床医薬 2002;18(4):501-519
14) 石橋康正　他:臨床医薬 1997;13(5):1383-1400
**15) 田辺三菱製薬(株):小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験[2013](社内資料)
**16) 大久保公裕　他:アレルギー・免疫 2015;22(4):578-589
**17) 川島　眞　他:臨床医薬 2015;31(3):235-251
**18) 田辺三菱製薬(株):小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験[2011](社内資料)
19) Kato, M. et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res 1997;47(10):1116-1124
20) 谷藤直子　他:日本薬理学雑誌 1997;110:19-29
21) 本田浩子　他:薬理と治療 1997;25(4):879-888
22) 坂本修身　他:薬理と治療 1997;25(4):889-894
23) 村田隆司　他:アレルギー 1997;46(7):576-584
24) Ueno, M. et al.: Pharmacology 1998;57(4):206-214
25) Sakai, A. et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res 1997;47(8)954-958
26) Kaminuma, O. et al.: Biol. Pharm. Bull. 1998;21(4):411-413
27) 成田　寛　他:薬理と治療 1997;25(4):907-924
28) Shigenobu, K. et al.: Res. Commun. Pharmacol. Toxicol. 1997;2(3):163-174
29) 石橋康正　他:臨床医薬 1997;13(5):1187-1197

*【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

電話 0120-753-280

提　携

宇部興産株式会社

*　製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10

＊＊2015年5月改訂(第6版)　D4
＊2015年4月改訂

別紙

日本標準商品分類番号	87449

	OD錠5mg	OD錠10mg
承認番号	21900AMX00273	21900AMX00274
薬価収載	2007年7月	
販売開始	2007年7月	
＊＊用法追加	2015年5月	

貯　　法：室温保存、開封後は湿気を避けて保存のこと
使用期限：外箱、容器に使用期限を表示
規制区分：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

選択的ヒスタミンH_1受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤

タリオン®OD錠5mg
タリオン®OD錠10mg

TALION®OD Tablets 5mg・OD Tablets 10mg（ベポタスチンベシル酸塩口腔内崩壊錠）

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	タリオンOD錠5mg	タリオンOD錠10mg
＊成分・含量(1錠中)	日局　ベポタスチンベシル酸塩	
	5mg	10mg
添加物	D-マンニトール、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素、アスパルテーム、フマル酸ステアリルナトリウム、*l*-メントール、ハッカ油	
剤形	素錠(口腔内崩壊錠)	
色調	白色	
外形		
サイズ(mm)	直径：7.0 厚さ：3.55	直径：9.5 厚さ：4.15
重さ(g)	0.150	0.300
識別コード	TA711	TA712

【効能・効果】
＜成人＞
アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙痒症)
＊＊＜小児＞
アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症)に伴う瘙痒

【用法・用量】
＜成人＞
通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
＊＊＜小児＞
通常、7歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

【使用上の注意】
1．慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
腎機能障害のある患者
〔本剤の血中濃度を上昇させることがある。また、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量(例えば1回量5mg)から投与するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量、休薬するなど適切な処置を行う。〕

2．重要な基本的注意
1)眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。〔「臨床成績」の項2参照〕
2)長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
3)本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
4)本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

3．副作用
＜成人＞
臨床試験(治験〔普通錠〕)：総症例1,446例中、副作用が報告されたのは137例(9.5%)であり、その主なものは、眠気83件(5.7%)、口渇16件(1.1%)、悪心12件(0.8%)、胃痛7件(0.5%)、下痢7件(0.5%)、胃部不快感6件(0.4%)、倦怠感4件(0.3%)、嘔吐4件(0.3%)等であった。また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは、総症例1,225例中64例(5.2%)で、主なものは、ALT(GPT)上昇1,209例中25件(2.1%)、尿潜血1,020例中11件(1.1%)、γ-GTP上昇1,130例中10件(0.9%)、AST(GOT)上昇1,210例中8件(0.7%)等であった。
使用成績調査〔普通錠〕(承認時～再審査期間終了時)：総症例4,453例中、副作用が報告されたのは89例(2.0%)であり、その主なものは、眠気59件(1.3%)等であった。
＊＊＜小児＞
小児特定使用成績調査〔普通錠〕[1]：小児患者(5歳以上～15歳未満)1,316例中、副作用が報告されたのは14例(1.1%)であり、その主なものは眠気5件(0.4%)、口渇2件(0.2%)、蕁麻疹2件(0.2%)等であった。
臨床試験(治験〔普通錠〕)：第III相試験における小児患者(7歳以上15歳以下)615例中、副作用が報告されたのは14例(2.3%)であった。その主なものは、眠気5件(0.8%)、肝機能検査異常2件(0.3%)、AST(GOT)上昇2件(0.3%)等であった。
副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
＊＊血液		白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多	
＊＊精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、めまい	
＊＊消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛	便秘
過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇	LDH、総ビリルビンの上昇	
＊＊腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン	尿量減少、排尿困難、尿閉
＊＊その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常

4．高齢者への投与
本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。

5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、また、動物実験で胎児への移行が認められている。〕

2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

6．小児等への投与[1]

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7．適用上の注意

(1)薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(2)服用時：

1)本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させると唾液のみで崩壊するので、水なしで服用することが可能である。また、水で服用することも可能である。

2)本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

【薬物動態】

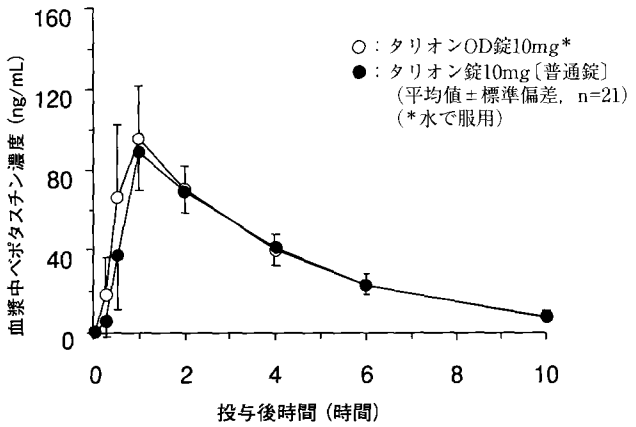
1.血漿中濃度

＜成人＞

健康成人男子にタリオンOD錠10mgとタリオン錠10mg〔普通錠〕を単回経口投与した時、血漿中ベポタスチン濃度は以下のとおりであり、タリオンOD錠10mgは、タリオン錠10mg〔普通錠〕と生物学的に同等であることが確認された。

投与製剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC0-10hr (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
タリオンOD錠10mg*	1.0±0.4	98.1±24.2	369.4±58.5	2.5±0.3
タリオン錠10mg〔普通錠〕	1.1±0.4	91.1±16.5	351.9±48.1	2.4±0.3

(平均値±標準偏差，n=21)
(*水で服用)



健康成人男子にベポタスチンベシル酸塩20mg〔普通錠〕を1日2回7日間反復投与した時、蓄積性は認められず、投与開始2日目には血漿中濃度推移はほぼ定常状態に達した(最終投与後のCmax=138.4±23.4ng/mL、平均値±標準偏差，n=6)。血漿中ベポタスチン濃度に及ぼす食事の影響はほとんど認められなかった[2,3]。

**＜小児〔普通錠〕＞[4]

7～15歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者及び小児アトピー性皮膚炎患者にベポタスチンベシル酸塩10mgを1日2回2週間反復投与した時の投与後1～3時間及び投与後9～11時間の血漿中ベポタスチン濃度は以下の通りである。

	通年性アレルギー性鼻炎患者		アトピー性皮膚炎患者
	C1-3hr	C9-11hr	C9-11hr
平均値±標準偏差 (例数)	92.0±56.1 (62)	8.2±4.0 (43)	8.3±4.1 (106)

(ng/mL)

2.代謝・排泄〔普通錠〕

血漿及び尿中に代謝物はほとんど認められず、投与後24時間までに投与量の75～90%が未変化体(ベポタスチン)として尿中に排泄された。

3.血漿蛋白結合率〔普通錠〕

健康成人男子にベポタスチンベシル酸塩10mgを単回経口投与したときの投与1及び2時間後の血漿蛋白結合率は55.9及び55.0%であった。

4.腎機能障害患者での血漿中濃度[5]〔普通錠〕

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス6～70mL/min)にベポタスチンベシル酸塩5mgを単回経口投与した場合、腎機能正常者に比べ腎機能低下に伴い最高血漿中濃度は若干の上昇がみられ、AUCは明らかに上昇した。腎機能障害患者に反復経口投与したときの定常状態における最高血漿中濃度は腎機能正常者に比べ1.2～1.8倍に増加することが予測された。

腎機能障害患者の分類 (クレアチニンクリアランス)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t1/2 (hr)	AUC0-∞ (ng·hr/mL)
腎機能正常者(n=5) (>70mL/min)	1.2±0.4	55.1±16.8	2.9±0.5	241.1±50.6
軽度腎機能障害患者(n=5) (51～70mL/min)	1.0±0.0	61.0±10.8	3.1±0.6	304.0±61.7
中等度又は高度腎機能障害患者(n=6) (6～50mL/min)	3.3±1.0	66.3±7.7	8.5±3.6	969.1±398.3

(平均値±標準偏差)

5.高齢者での血漿中濃度[6]〔普通錠〕

高齢者(クレアチニンクリアランス61.7～126.7mL/min)にベポタスチンベシル酸塩10mgを1日2回3日間反復経口投与したときの最終投与後の最高血漿中濃度は103.8±13.2ng/mL(平均値±標準偏差，n=10)であった。

【臨床成績】

1.臨床効果〔普通錠〕

＜成人＞

(1)アレルギー性鼻炎[7～9]

アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験の最終全般改善度(中等度改善以上)は、63.6%（126/198）であった。

(2)蕁麻疹[10～13]

慢性蕁麻疹を対象とした臨床試験(プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験は除く)の最終全般改善度(中等度改善以上)は、76.4%（191/250）であった。

また、プラセボを対照薬とした慢性蕁麻疹の二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較し瘙痒及び発斑の症状スコアを有意に減少させた。

症状	薬剤群	例数	投与前日		最終投与時		変化量		検定 (無制約LSD法)
			平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	
瘙痒	10mg×2	55	2.75	0.091	1.13	0.122	−1.62	0.141	p<0.0001
	プラセボ	54	2.70	0.086	2.56	0.120	−0.15	0.133	
発斑	10mg×2	55	2.33	0.064	0.84	0.118	−1.49	0.124	p<0.0001
	プラセボ	54	2.30	0.063	1.83	0.114	−0.46	0.111	

(3)皮膚疾患に伴う瘙痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙痒症)[14]

湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙痒症を対象とした一般臨床試験の最終全般改善度(中等度改善以上)は、全体で64.7%(119/184)で、疾患群別では湿疹・皮膚炎群63.1%（65/103)、痒疹群73.2%（30/41)、皮膚瘙痒症60.0%（24/40)であった。

**＜小児＞

(1)アレルギー性鼻炎[15,16]

小児(7～15歳)を対象とした投与2週間の二重盲検比較試験において、本剤20mg/日(1回10mg、1日2回)群及びプラセボ群における鼻の3主徴(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉)合計スコア(最終評価時)のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はそれぞれ−1.587±1.332及び−1.102±1.462であり、共分散分析(投与群を因子、投与前スコアを共変量)の結果、本剤20mg/日のプラセボに対する優越性が検証された(p<0.001)。また、小児(7～15歳)の投与12週間の長期投与試験(非盲検)において、本剤20mg/日(1回10mg、1日2回)の鼻の3主徴(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉)合計スコアのベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は投与2週時−0.943±1.549、投与4週時−1.388±1.465、投与12週時−1.451±1.707であった。

(2)アトピー性皮膚炎[17]

小児(7～15歳)を対象とした投与2週間の二重盲検比較試験において、本剤20mg/日(1回10mg、1日2回)群及びケトチフェンフマル酸塩群における瘙痒スコア(最終評価時)のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はそれぞれ−0.674±0.723及び−0.634±0.762であり、共分散分析(投与群を因子、投与前スコアを共変量)の結果、本剤20mg/日のケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対する非劣性が検証された(スコア変化量の調整済平均値の群間差の95%信頼区間上限が0.4以下)。

2.眠気及び精神運動能に対する影響[13,15~18,29]〔普通錠〕
1)プラセボを対照薬とした慢性蕁麻疹の二重盲検群間比較試験において、本剤投与群〔20mg/日〕(55例)の眠気の副作用発現頻度は、プラセボ投与群(54例)と同程度であった。
**2)小児(7～15歳)を対象とした4試験の統合解析の結果、眠気の副作用発現頻度はプラセボ群で0.3%（1/395)、本剤20mg/日投与群で0.8%（5/615)であった。
3)健康成人男子を対象に連続加算テストによる精神運動機能に及ぼす影響を検討した結果、本剤投与群の正答数の変化率はプラセボ投与群と有意差がなく、精神運動機能に対する影響は認められなかった。

【薬効薬理】

1.ヒスタミンH_1受容体拮抗作用[19~21]
1)ベポタスチンベシル酸塩はH_1受容体に対して選択的親和性を示し、5-HT_2、α_1、α_2、muscarinic受容体等に対しては親和性を示さなかった。
2)ベポタスチンベシル酸塩はヒスタミンによる皮膚血管透過性亢進(ラット、モルモット)を経口投与で抑制し、in vitroにおいてはヒスタミンによるモルモットの摘出平滑筋(気管支、回腸)の収縮を濃度依存的に抑制する。

2.Ⅰ型アレルギー反応抑制作用[20~23]
1)ベポタスチンベシル酸塩は経口投与により受身皮膚アナフィラキシー（PCA)反応(ラット、モルモット)、アナフィラキシー性ショック(モルモット)ならびに抗原により誘発される気道収縮(モルモット)を抑制する。
2)ベポタスチンベシル酸塩は経口投与により実験的アレルギー性鼻炎モデル(モルモット)における鼻腔抵抗の上昇ならびに抗原により誘発される鼻粘膜の血管透過性亢進(ラット)を抑制する。

3.好酸球に対する作用[24,25]
1)ベポタスチンベシル酸塩の経口投与は血小板活性化因子(PAF)(ラット、モルモット)及び抗原による(モルモット、マウス)好酸球浸潤を抑制する。
2)ベポタスチンベシル酸塩の経口投与は抗原により誘発される末梢血中好酸球の増多(マウス)を抑制する。

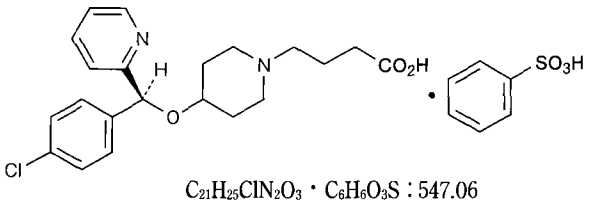
4.サイトカインの産生に対する作用[26]
ベポタスチンベシル酸塩はヒト末梢血単核球におけるインターロイキン-5の産生を抑制する(in vitro)。

5.その他の作用[19,27,28]
1)ベポタスチンベシル酸塩の中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、自律神経系・平滑筋、腎機能、代謝系及び血液系の一般薬理試験において特記すべき所見は認められていない(マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌ)。
2)ベポタスチンベシル酸塩の眠気誘発作用(マウス、ネコ)及び催不整脈作用(イヌ、モルモット)について検討したがこれらの作用は認められなかった。

6.臨床薬理[29]
健康成人を対象としたヒスタミン誘発皮内反応試験において、ベポタスチンベシル酸塩5、10mgの経口投与で、膨疹及び紅斑を用量依存的に抑制し、投与後12時間においてもプラセボに比し有意に抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名：ベポタスチンベシル酸塩(Bepotastine Besilate)
*○化学名：(S)-4-｛4-[(4-Chlorophenyl)(pyridin-2-yl)methoxy]piperidin-1-yl｝butanoic acid monobenzenesulfonate



$C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot C_6H_6O_3S$：547.06

*○性状：
・白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
・酢酸(100)に極めて溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくい。
・1gを水100mLに溶かした液のpHは約3.8である。
・融点：159～163℃

**【承認条件】
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

タリオンOD錠5mg　：　100錠(10錠×10)
タリオンOD錠10mg：　100錠(10錠×10)，
500錠(10錠×50)，
1,000錠(10錠×100)

【主要文献】

1) 馬場駿吉：臨床医薬 2002;18(12):1371-1387
2) 横田秀雄　他：臨床医薬 1997;13(5):1137-1153
3) 門阪利雄　他：臨床医薬 1997;13(5):1155-1168
**4) 田辺三菱製薬(株)：小児と成人の薬物動態の比較(社内資料)
5) 川島一剛　他：臨床医薬 2003;19(6):637-648
6) 熊谷雄治　他：臨床医薬 1997;13(5):1169-1185
7) 馬場駿吉　他：臨床医薬 1997;13(5):1217-1235
8) 馬場駿吉　他：臨床医薬 1997;13(5):1259-1286
9) 馬場駿吉　他：臨床医薬 1997;13(5):1307-1335
10) 石橋康正　他：臨床医薬 1997;13(5):1199-1215
11) 石橋康正　他：臨床医薬 1997;13(5):1237-1257
12) 石橋康正　他：臨床医薬 1997;13(5):1287-1306
13) 川島　眞　他：臨床医薬 2002;18(4):501-519
14) 石橋康正　他：臨床医薬 1997;13(5):1383-1400
**15) 田辺三菱製薬(株)：小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験[2013](社内資料)
**16) 大久保公裕　他：アレルギー・免疫 2015;22(4):578-589
**17) 川島　眞　他：臨床医薬 2015;31(3):235-251
**18) 田辺三菱製薬(株)：小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験[2011](社内資料)
19) Kato, M. et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res 1997;47(10):1116-1124
20) 谷藤直子　他：日本薬理学雑誌 1997;110:19-29
21) 本田浩子　他：薬理と治療 1997;25(4):879-888
22) 坂本修身　他：薬理と治療 1997;25(4):889-894
23) 村田隆司　他：アレルギー 1997;46(7):576-584
24) Ueno, M. et al.: Pharmacology 1998;57(4):206-214
25) Sakai, A. et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res 1997;47(8):954-958
26) Kaminuma, O. et al.: Biol. Pharm. Bull. 1998;21(4):411-413
27) 成田　寛　他：薬理と治療 1997;25(4):907-924
28) Shigenobu, K. et al.: Res. Commun. Pharmacol. Toxicol. 1997;2(3):163-174
29) 石橋康正　他：臨床医薬 1997;13(5):1187-1197

*【文献請求先】
田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

提　携
宇部興産株式会社
製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

9002 1
7

別紙様式３

（新聞発表用）

1	販売名	注射用レザフィリン 100mg
2	一般名	タラポルフィンナトリウム
3	申請者名	Meiji Seika ファルマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にタラポルフィンナトリウム 100 mg 含有
5	用法・用量	(1)早期肺癌、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌 通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m^2 を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 4~6 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。 (2)原発性悪性脳腫瘍 通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m^2 を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22~26 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	(1)外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザ光照射が可能な下記疾患。 早期肺癌（病期 0 期又は I 期肺癌） (2)原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る） (3)化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌 (下線部は今回追加)
7	備考	「添付文書(案)」は、別紙として添付

2015 年 4 月作成

日本標準商品分類番号
874299

貯法	冷所保存
使用期限	バイアル及び外箱に最終年月表示

光線力学的療法用剤

劇薬、処方箋医薬品注1）

注射用レザフィリン®100mg

LASERPHYRIN®100mg FOR INJECTION

注射用タラポルフィンナトリウム

承認番号	21500AMZ00509000
薬価収載	2004年6月
販売開始	2004年6月
効能追加	

注１）注意－医師等の処方箋により使用すること

禁忌（次の患者には光線力学的療法を行わないこと）
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) ポルフィリン症の患者［症状を増悪させるおそれがある。］
(3) 肺癌において、腫瘍が気管支軟骨層より外側に浸潤している患者［レーザ光が十分到達しない可能性があり、気管支壁外に浸潤している患者では穿孔の危険性がある。］
(4) 肺癌において、太い気管の広範な病巣又は気管狭窄を来している患者［呼吸困難、窒息を起こす危険性がある。］
(5) 肺癌において、亜区域支より末梢側に腫瘍のある患者［一般にレーザ光照射が困難とされている。］
(6) 食道癌において、化学放射線療法又は放射線療法前の CT 検査で腫瘍が大動脈に浸潤している（Aorta T4）と診断された患者［食道大動脈瘻を発現し、死亡に至る可能性がある。］

【組成・性状】

(1) 組成

注射用レザフィリン 100mg は、1 バイアル中に下記の成分を含有する。

有効成分	タラポルフィンナトリウム	100mg
添加物	pH 調整剤	

(2) 製剤の性状

形状	色
粉末又は塊（凍結乾燥品）	暗青緑色

pH 及び浸透圧比

pH	7.0～8.0（濃度 25mg/mL（精製水））
浸透圧比	約 1～2（濃度 25mg/mL（日局生理食塩液））

（浸透圧比：日局生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

(1) 外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザ光照射が可能な下記疾患。
　早期肺癌（病期 0 期又は I 期肺癌）
(2) 原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）
(3) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌

効能・効果に関連する使用上の注意
(1) 原発性悪性脳腫瘍及び局所遺残再発食道癌の場合、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
(2) 局所遺残再発食道癌の場合、外科的切除又は内視鏡的治療（EMR/ESD）等の根治的治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
(3) 局所遺残再発食道癌の場合、下記の病変に対する有効性及び安全性は確立していない。
　① 壁深達度が T3 及び T4 の病変
　② 長径が 3cm より大きい病変
　③ 周在性が 1/2 周より大きい病変
　④ 頸部食道に及ぶ病変

【用法・用量】

(1) 早期肺癌、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌
通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m^2 を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 4~6 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。

(2) 原発性悪性脳腫瘍
通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m^2 を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22~26 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。

用法・用量に関連する使用上の注意
(1) 注射液の調製法：1 バイアルに日局生理食塩液 4mL を加え、よく撹拌して溶解する。
(2) 原発性悪性脳腫瘍の場合、術中蛍光診断薬又はカルムスチン脳内留置用剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(3) 局所遺残再発食道癌の場合、レーザ光照射翌日に内視鏡観察を行い、残存及び潰瘍の有無を確認すること。残存病変を認めた場合、静脈内注射 22~32 時間後に追加のレーザ光照射を行うこと。

【レーザ光照射に際しての注意】

パナソニックヘルスケア株式会社製 PDT 半導体レーザ（波長 664nm±2nm）を使用し、下記条件にてレーザ光照射を行う。PDT 半導体レーザの使用に当たっては、当該機器の添付文書及び取扱説明書を参照すること。

(1) 早期肺癌、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌
・照射パワー密度：150 mW/cm^2
・照射エネルギー密度：100 J/cm^2

（上記照射条件における照射時間は 11 分 7 秒間となる。）

(2) 原発性悪性脳腫瘍

・照射パワー密度：150 mW/cm^2

・照射エネルギー密度：27 J/cm^2

（上記照射条件における照射時間は 3 分間となる。）

【光線力学的療法に際しての留意点】

(1) 全般的留意事項

1) 本療法は局所的な治療法であり、レーザ光照射部位以外には効果がない。
2) 手術中の患者の眼、皮膚が光に曝露されないようにカバーで覆うなどの保護手段を施すこと。
3) 無影灯等の手術用照明は必要最小限とすること。

(2) 早期肺癌

1) 本療法が適応となるのは、長径 1cm 以下で内視鏡的に末梢辺縁が確認でき、生検標本で浸潤が気管支軟骨層までにとどまる腫瘍である。長径が 1cm より大きい腫瘍、内視鏡的に末梢辺縁が確認できない腫瘍で外科的切除など根治的治療が可能な場合はこれらの治療を優先すること。
2) レーザ光照射時の留意事項
   ①腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザ光を照射すること。
   ②呼吸性移動、心拍動等により、レーザ光照射が不十分になることがあるので注意すること。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザ光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意すること。
3) 本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、細胞診、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。

(3) 原発性悪性脳腫瘍

1) レーザ光の組織内への透過深度及び 1 回の照射範囲は限定的であることから、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍摘出率を考慮し、手術により腫瘍を最大限に摘出した上で、残存が疑われる部位にレーザ光を照射すること。
2) レーザ光照射に際しては、レーザ光を遮蔽可能な部材により、正常血管など照射対象以外の部位を被覆すること。

(4) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌

1) レーザ光照射時の留意事項
   ①腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザ光を照射すること。
   ②呼吸性移動、心拍動、蠕動又は攣縮等により、レーザ光照射が不十分になることがあるので注意すること。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザ光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意すること。
2) 本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。

【使用上の注意】

(1) 慎重投与（次の患者には光線力学的療法を慎重に行うこと）

1) 光線過敏症を起こすことがある医薬品を併用している患者［患者を薄暗い室内で過ごさせるなど十分な管理を行うこと。（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）］
2) 肺癌における気管癌の患者［気管癌の患者へのレーザ光照射後に、肉芽形成に起因した気管狭窄による呼吸困難があらわれたとの報告がある。（「重大な副作用」の項参照）］
3) 肝障害のある患者［排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。］
4) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

(2) 重要な基本的注意

1) 全般的留意事項

①本剤の投与により光感受性が高められた結果、光線過敏症を起こすことがあるので、**本剤投与後 2 週間は、直射日光を避けさせ、遮光カーテン等を用いて照度 500 ルクス以下※に調整した室内で過ごさせる**こと。また、投与後 3 日間はサングラスをかけさせること。

※日本工業規格の照明基準総則（JIS Z 9110）では、保健医療施設の照度範囲について、病室 75～150 ルクス、食堂 200～500 ルクス、一般検査室・診察室・薬局 300～750 ルクス、手術室 750～1500 ルクスと規定している。

②本剤投与 2 週間経過後に指、手掌背部を直射日光で 5 分間曝露させたとき、紅斑、水疱等の光線過敏反応を示した場合には、さらに 1 週間直射日光を避けさせるなどして、異常がみられなくなるまで同様の試験を繰り返すこと。なお、光線過敏反応が消失後も投与後 4 週間以内の外出に際しては帽子、手袋、長袖等の衣類やサングラスの使用により日光を避けることが望ましい。

③本剤を用いて光線力学的療法を繰り返し実施した場合の安全性は確認されていない。**再度本剤を投与する場合には休薬期間を 1 ヵ月以上おき、光線過敏反応が起こらないことを確認**してから実施すること。

④パルスオキシメータ等の光を測定原理とする検査測定機器を長時間継続的に装着した場合、装着部位に水疱等の反応が生じることがあるため、継続的装着を可能な限り避け、検査が必要な時点での一時的な使用に限ること。

2) 早期肺癌

①本療法は対象部位にレーザ光を的確に照射する必要があるので、**内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。なお、対象症例は転移がなく、他の治療法よりも光線力学的療法が有用と判断される症例**に行うこと。

［「光線力学的療法に際しての留意点」の項参照］

②治療にあたっては、**リンパ節転移のないことを確認**すること。リンパ節転移が疑われる場合には、他の療法を併せて行うか、又は他の療法に変更すること。

③レーザ光照射部位の穿孔を避け、かつ腫瘍浸潤の深さがレーザ光が十分到達する深さであることを確認するため、**気管支軟骨層までに腫瘍がとどまっていることを CT、気管支エコー、生検等により確認する**こと。

④レーザ光照射後は喀痰、血痰、咳、咽頭痛、発熱、呼吸困難等の随伴症状があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。［「副作用」の項参照］

⑤過剰にレーザ光を照射した場合、照射部の炎症反応に伴う紅斑、浮腫等の症状があらわれることがあるので、過剰に照射しないよう留意するとともに、症状があらわれた場合は適切な処置を行うこと。

3) 原発性悪性脳腫瘍

視覚誘発電位（VEP）測定時の光刺激により、網膜等に損傷を引き起こすおそれがあるので、VEP を測定する予定の患者への本剤の投与は避けること。

4) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌

①本療法は対象部位にレーザ光を的確に照射する必要があるので、内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。

②本療法施行当日朝から絶食とし、補液による管理を行うこと。食事摂取が強い炎症を惹起し組織を脆弱化させ、食道穿孔を生じる可能性があることから、レーザ光照射翌日まで絶食とし、補液による栄養管理を行うこと。翌日より内視鏡検査を行い、レーザ光照射部位に深掘潰瘍がある場合には引き続き絶食・補液管理を行うこと。

③レーザ光照射後は食道痛、嚥下障害、食道狭窄等の随伴症状があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。［「副作用」の項参照］

④化学放射線療法又は放射線療法前の CT 検査で、腫瘍が食道の隣接臓器に浸潤していると診断された場合には、腫瘍の状態に応じて、本療法の適用に関して慎重に検討すること。

(3) 相互作用

［**併用注意**］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
光線過敏症を発現することがある薬剤 テトラサイクリン系薬剤 スルホンアミド系薬剤 フェノチアジン系薬剤 スルホニルウレア系血糖降下剤 チアジド系利尿剤 ニューキノロン系抗菌剤 非ステロイド系消炎鎮痛剤 フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤 メトトレキサート グリセオフルビン メトキサレン 等	光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤と併用、又は本剤投与の前後にこれらの薬剤の投与又は食品を摂取する場合には、直射日光を避けさせること。	本剤は光感受性を高める作用があるので、これらの薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が増強されるおそれがある。
光線過敏症を発現することがある食品 クロレラ加工品等		

(4) 副作用

早期肺癌の臨床試験において、安全性評価対象例 49 例中 34 例（69.4%）、105 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、喀痰増加 20 件（40.8%）、血痰 15 件（30.6%）、咳 13 件（26.5%）、咽頭痛 7 件（14.3%）等の呼吸器系障害、CRP 上昇 12 件（26.1%）、発熱 6 件（12.2%）等の一般的全身障害、ALT（GPT）上昇 6 件（12.2%）等の肝臓・胆管系障害であった。（早期肺癌承認時）

原発性悪性脳腫瘍の臨床試験において、安全性評価対象例 27 例中 18 例（66.7%）、60 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、γ-GTP 上昇 16 件（59.3%）、ALT（GPT）上昇 13 件（48.1%）、AST（GOT）上昇 10 件（37.0%）、Al-P 上昇 7 件（25.9%）、LDH 上昇 6 件（22.2%）等の肝機能検査値異常であった。（原発性悪性脳腫瘍承認時）

化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌の臨床試験において、安全性評価対象例 26 例中 26 例（100.0%）、109 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、CRP 上昇 21 件（80.8%）、食道痛 14 件（53.8%）、血中アルブミン減少 9 件（34.6%）、発熱 8 件（30.8%）、リンパ球減少 7 件（26.9%）、ALT（GPT）上昇 5 件（19.2%）、AST（GOT）上昇 5 件（19.2%）、γ-GTP 上昇 3 件（11.5%）、好中球増多 3 件（11.5%）等であった。（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌承認時）

1) 重大な副作用

①呼吸困難（2.0%[注2)]）：**早期肺癌において、レーザ光照射後、肉芽形成に起因する気管狭窄による呼吸困難があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。**

②肝機能障害（32.4%[注3)]）：AST（GOT）、ALT（GPT）、血中ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用[注3)]

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、適切な処置を行うこと。

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
皮　膚	－	光線過敏症	瘙痒
血　液	－	血中アルブミン減少、リンパ球減少	白血球減少、好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、単球増多、ヘモグロビン減少、血小板減少、血中カリウム上昇、好中球増多、ヘモグロビン増多、乳状血清
腎　臓	－	－	BUN 上昇、蛋白尿
呼吸器	二	喀痰、血痰、咳、咽頭痛	しゃっくり、低酸素症
消化器	食道痛[注4)]	嚥下障害[注4)]、食道狭窄[注4)]	下痢、嚥下痛、上腹部痛、悪心、嘔吐、便秘、食道炎
その他	CRP 上昇	発熱	心電図異常（房室ブロック、洞性頻脈）、倦怠感、胸部不快感、低カルシウム血症、背部痛

注 2）頻度は、早期肺癌の臨床試験に基づき記載した。

注 3）頻度は、早期肺癌の臨床試験、原発性悪性脳腫瘍の臨床試験、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌の臨床試験に基づき記載した。

注 4）頻度は、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌の臨床試験に基づき記載した。

(5) 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［動物実験（ラット）で大量投与により胎児の骨化遅延が報告されている。］

2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。］

(7) 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(8) 適用上の注意

1) 投与経路

本剤は静脈内注射のみに使用すること。

2) 調製時

①他剤との混注は避けること。

②本剤は防腐剤を含まず光に不安定なので、溶解後は遮光し速やかに使用すること。

(9) その他の注意

1) モルモット抗原性試験において一部の動物に掻鼻がみられ弱い抗原性が認められたとの報告がある。本剤を繰り返し投与する場合は、アナフィラキシー様症状等の発現に注意すること。

2) 海外の臨床試験において、ホルター心電図を用いた観察で、心室性頻拍や完全房室ブロック等の不整脈が発現したとの報告がある。

【薬 物 動 態】

(1) 血漿中濃度

早期肺癌患者（n=9）に本剤 40 mg/m^2 を静脈内投与したときの血漿中濃度は、4～6 時間後に約 20 μg/mL であった。薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1　薬物動態パラメータ

$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	CLtot (mL/hr/m^2)	Vdss (L/m^2)
14.6±2.96	138±21.4	19.0±3.8	3.26±0.51

Mean±S.D.

(2) 蛋白結合

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白結合率は、5、100 μg/mL の濃度でほぼ 100%であった（*in vitro*）。

(3) 代謝

ヒトではほとんど代謝されない（*in vitro*）。

(4) 排泄

早期肺癌患者（n=5）に本剤 40 mg/m^2 を静脈内投与したとき、投与 7 日後までの尿中排泄率は約 3.4%であった。

【臨 床 成 績】

(1) 早期肺癌

早期肺癌の臨床効果は、病変別は表 2、症例別は表 3 のとおりである。[1,2]

表 2　早期肺癌に対する腫瘍縮小効果（病変別）

照射エネルギー密度	著効病変/評価病変	著効率 (%)	奏効病変/評価病変	奏効率※ (%)
100 J/cm^2	36/42	85.7	40/42	95.2

表 3　早期肺癌に対する腫瘍縮小効果（症例別）

照射エネルギー密度	著効症例/評価症例	著効率 (%)	奏効症例/評価症例	奏効率※ (%)
100 J/cm^2	32/38	84.2	36/38	94. 7

※奏効率：（著効＋有効）／評価母数

なお、光線力学的療法施行後 1 年の追跡調査（国内臨床試験の全例を対象）では、確認できた 34 病変のうち、2 病変で再発が確認され、1 年以内の再発率は 5.9%であった。全体（39 病変）では、6 病変で再発が確認され、調査時点（追跡症例数 36 例、追跡期間中央値 832 日、範囲 457～2012 日）での全体の局所再発率は 15.4%（6/39 病変）であった。

(2) 原発性悪性脳腫瘍 [3]

術前画像診断により原発性悪性脳腫瘍が疑われる患者を対象に、臨床試験を行った。光線力学的療法施行 12 ヵ月後の全生存率を主要評価項目とした。有効性解析対象 22 例のうち、中央病理診断による組織型は、膠芽腫 13 例、退形成性星細胞腫 3 例、退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫各 2 例、膠肉腫及び退形成性変化を伴う毛様細胞性星細胞腫各 1 例であった。腫瘍摘出率は、全摘出 8 例、亜全摘出 11 例、部分摘出 3 例であった。

術中に光線力学的療法を施行し、術後放射線化学療法等の標準治療を行った際の 12 ヵ月全生存率は、有効性解析対象 22 例では 95.5%、初発膠芽腫 13 例[注5)]では 100%であった。

注 5) 腫瘍摘出率は、全摘出 5 例、亜全摘出 8 例であった。

(3) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌

化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌患者を対象に、臨床試験を行った。なお、全身化学療法が適応となる遠隔転移又はリンパ節転移を有する患者は除外された。

本試験に登録された 26 例全例が有効性の解析対象とされ、主要評価項目である中央判定による局所完全奏効率［95%信頼区間］の結果は、88.5［69.8, 97.6］% (23/26 例) であった。

【薬 効 薬 理】

(1) 薬理作用

本療法は、ヌードマウス移植ヒト肺癌[4]（5、10 mg/kg、静脈内投与）、ヒト膠芽腫由来細胞株[5]（T98G、A172 及び U251）及びヒト食道癌由来細胞株[6]（TE-5 及び TE-10）に対して抗腫瘍効果を示した。

(2) 作用機序及び作用特性 [7,8]

タラポルフィンナトリウムにレーザ光を照射することにより一重項酸素が生じる。この一重項酸素が腫瘍細胞に直接障害を与えること、あるいは腫瘍血管に障害を与えることにより、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

性　状：タラポルフィンナトリウムは暗青緑色の粉末である。本品は水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。
旋光度 $[\alpha]_{546}^{20}$：約+1000°（脱水物に換算したもの 0.02g、水、500mL、100mm）。
本品は吸湿性である。

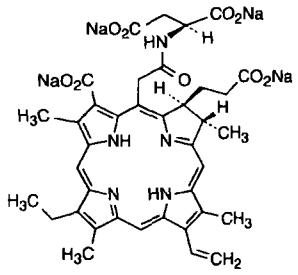
一般名：タラポルフィンナトリウム　Talaporfin Sodium

化学名：(+)-tetrasodium(2*S*,3*S*)-18-carboxylato-20-［*N*-(*S*)-1,2-dicarboxylatoethyl］carbamoylmethyl-13-ethyl-3,7,12,17-tetramethyl-8-vinylchlorin-2-propanoate

分子式：$C_{38}H_{37}N_5Na_4O_9$

分子量：799.69

構造式：



融　点：約 150℃（分解点）

分配係数：　（$\log_{10}$ 1-オクタノール層／水層）

pH 2	pH 4	pH 6	pH 8 ～12
>3.00	2.08	−1.58	<−3.00

【承 認 条 件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(1) 早期肺癌

1. 承認から 3 年間は可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本薬による光線力学的療法施行後の再発、生存期間等、長期的な予後について検討すること。調査結果について、手術等の他の治療法における成績と比較した結果をとりまとめて提出すること。
2. 本薬による光線力学的療法についての講習を受け、当該療法に関する十分な知識・経験のある医師のみによって用いられるよう、必要な措置をとること。

(2) 原発性悪性脳腫瘍

本薬による光線力学的療法についての講習を受け、当該療法に関する十分な知識・経験のある医師のみによって用いられるよう、必要な措置をとること。

(3) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌

本薬による光線力学的療法についての講習を受け、当該療法に関する十分な知識・経験のある医師のみによって用いられるよう、必要な措置をとること。

【包　　装】

1 バイアル中　100mg 含有　1 バイアル

【主 要 文 献】

1) Furukawa K., *et al.*：Porphyrins, 7（2・3）：199, 1998
2) Kato H., *et al.*：Lung Cancer, 42：103, 2003
3) Muragaki Y., *et al.*：J. Neurosurg., 119：845, 2013
4) ヌードマウス移植ヒト肺癌（LC-6-JCK）に対する ME2906 を用いた光線力学的治療（PDT）の有効性（社内資料）
5) Tsutsumi M., *et al.*：Photodiagnosis Photodyn. Ther., 10 (2): 103, 2013
6) 食道癌細胞に対するレザフィリンを用いた光線力学的療法（photodynamic therapy: PDT）の in vitro 殺細胞効果（社内資料）
7) Spikes JD., *et al.*：J. Photochem. Photobiol. B., 17：135, 1993
8) Saito K., *et al.*：Jpn. J. Cancer Res., 91：560, 2000

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16
フリーダイヤル（0120）093-396　電話（03）3273-3539
FAX（03）3272-2438

製造販売元
Meiji Seika ファルマ株式会社
104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

（新聞発表用）

1	販売名	①　ペグイントロン皮下注用 50 μg/0.5mL 用 ②　ペグイントロン皮下注用 100 μg/0.5mL 用 ③　ペグイントロン皮下注用 150 μg/0.5mL 用
2	一般名	ペグインターフェロン　アルファ-2b（遺伝子組換え）
3	申請者名	MSD 株式会社
4	成分・含量	①　本剤 1 バイアル中にペグインターフェロン　アルファ-2b（遺伝子組換え）74μg を含有する。 ②　本剤 1 バイアル中にペグインターフェロン　アルファ-2b（遺伝子組換え）148μg を含有する。 ③　本剤 1 バイアル中にペグインターフェロン　アルファ-2b（遺伝子組換え）222μg を含有する。
5	用法・用量	［C 型慢性肝炎及びC 型代償性肝硬変］ 1.リバビリンとの併用によるC 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合 リバビリンと併用すること。 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.5 μg/kg を週1回皮下投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。 2.リバビリンとの併用によるC 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合 リバビリンと併用すること。 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.0 μg/kg を週1回皮下投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。 ［悪性黒色腫］ 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として、8週目までは1回6μg/kg を週1回、9週目以降は1回3μg/kg を週1回、皮下投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。 （下線部は今回追加）
6	効能・効果	1.リバビリンとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 2.リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイ

		ルス血症の改善 3. 悪性黒色腫における術後補助療法 （下線部は今回追加）
7	備考	本剤は、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）にメトキシポリエチレングリコールを共有結合させた修飾たん白質であり、今回、悪性黒色腫における術後補助療法に関する効能効果について申請したものである。 添付文書（案）は、別紙として添付。

P0288-B7

※※2015年5月改訂（第13版）
※2012年11月改訂

日本標準商品分類番号
876399

	皮下注用50	皮下注用100	皮下注用150
承認番号	21600AMY00134000	21600AMY00135000	21600AMY00136000
薬価収載	2004年12月	2004年12月	2004年12月
販売開始	2004年12月	2004年12月	2004年12月
国際誕生	2000年5月		
※※効能追加	2015年5月		

ペグインターフェロンα-2b製剤

劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

ペグイントロン®皮下注用50μg/0.5mL用
ペグイントロン®皮下注用100μg/0.5mL用
ペグイントロン®皮下注用150μg/0.5mL用

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存
使用期間：3年
使用期限：外箱等に記載

PEGINTRON Powder for Injection
注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）

MSD

【警　　告】
本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、【使用上の注意】に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

※※**【禁　　忌（次の患者には投与しないこと）】**
(1)本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
(3)小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
(4)自己免疫性肝炎の患者［自己免疫性肝炎が悪化することがある。］
(5)非代償性肝疾患の患者

【組成・性状】

1.組成

成分名			販売名 ペグイントロン®皮下注用 50μg/0.5mL用	100μg/0.5mL用	150μg/0.5mL用
有効成分	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	1バイアル中の含有量	74μg	148μg	222μg
		日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解した溶液0.5mL中に含まれる量	50μg	100μg	150μg
添加物	ポリソルベート80		0.074mg	0.074mg	0.074mg
	白糖		59.2mg	59.2mg	59.2mg
	その他		リン酸二水素ナトリウム二水和物、無水リン酸一水素ナトリウムを含有する。		

本剤は上記成分を含む凍結乾燥品で、溶解液として日本薬局方「注射用水」0.7mLを添付している。

2.性状

本剤は白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる注射剤である。
溶解後溶液

溶状	pH	浸透圧比
無色澄明	6.5～7.1	約1（生理食塩液に対する比）

※※【効能・効果】

1.リバビリンとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
(1)血中HCV RNA量が高値の患者
(2)インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2.リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
3.悪性黒色腫における術後補助療法

※※〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
［C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変］
1．本剤はリバビリンと併用すること（【臨床成績】の項参照）。
2．本剤の使用に際しては、HCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。なお、血中HCV RNA量が高値のC型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中HCV RNA量がRT-PCR法で10^5IU/mL以上又はb-DNA法で1Meq./mL以上であることを確認すること。
3．本剤の単独投与時の国内における有効性・安全性は確立していない。
［悪性黒色腫］
1．悪性黒色腫における術後補助療法の場合、ステージⅢの患者に投与すること。
2．【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

※※【用法・用量】

［C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変］
1.リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
リバビリンと併用すること。
通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.5μg/kgを週1回皮下投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

2.リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合
リバビリンと併用すること。
通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として１回1.0μg/kgを週１回皮下投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

[悪性黒色腫]
通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として、８週目までは１回６μg/kgを週１回、９週目以降は１回３μg/kgを週１回、皮下投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

※※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
[C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変]
1．本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解したとき、溶解液0.5mL中に表示量のペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を含有する。
本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

体重（kg）	投与量（μg）	使用バイアル	液量（mL）
35～45	60	100μg/0.5mL用	0.3
46～60	80		0.4
61～75	100		0.5
76～90	120	150μg/0.5mL用	0.4
91～120	150		0.5

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

体重（kg）	投与量（μg）	使用バイアル	液量（mL）
35～45	40	50μg/0.5mL用	0.4
46～60	50		0.5
61～75	70	100μg/0.5mL用	0.35
76～90	80		0.4
91～120	100		0.5

2．通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

患者の体重	リバビリンの投与量		
	１日投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

投与開始前のヘモグロビン濃度	患者の体重	リバビリンの投与量		
		１日投与量	朝食後	夕食後
14g/dL以上	60kg以下	600mg	200mg	400mg
	60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg
	80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg
14g/dL未満	60kg以下	400mg	200mg	200mg
	60kgを超え80kg以下	600mg	200mg	400mg
	80kgを超える	800mg	400mg	400mg

3．本剤の投与期間は、臨床効果（HCV RNA、ALT等）及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤又はリバビリンの減量あるいは中止基準に従うこと。

(1) C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
1）セログループ１（ジェノタイプⅠ（1a）又はⅡ（1b））で血中HCV RNA量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）
2）それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である。（【臨床成績】の項参照）
(2) C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間は48週間である。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）

4．本剤とリバビリンの併用投与にあたっては、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	4,000/mm³以上
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	100,000/mm³以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL以上

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	70,000/mm³以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL以上

5．投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満、好中球数2,000/mm³未満あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者、高齢者及び女性では減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、投与開始から２週間は原則入院させること。（「慎重投与」の項参照）

6．本剤とリバビリンの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、白血球数、好中球数、血小板数又はヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考に本剤又はリバビリンの用量を変更すること。（「重要な基本的注意」の項参照）また、C型慢性肝炎に対し本剤とリバビリンの併用に他の抗HCV剤を併用する場合には、抗HCV剤の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を参考に本剤又はリバビリンの用量を変更すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	本剤
白血球数	1,500/mm³未満	変更なし	半量に減量
	1,000/mm³未満	中止	
好中球数	750/mm³未満	変更なし	半量に減量
	500/mm³未満	中止	
血小板数	80,000/mm³未満	変更なし	半量に減量
	50,000/mm³未満	中止	
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	10g/dL未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）	10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ２g/dL以上の減少が４週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満、又は減量後、４週間経過しても12g/dL未満	中止	

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	本剤
好中球数	750/mm³未満	変更なし	半量に減量
	500/mm³未満	中止	
血小板数	50,000/mm³未満	変更なし	半量に減量
	35,000/mm³未満	中止	
ヘモグロビン濃度注)（投与開始前のHb濃度が14g/dL以上）	10g/dL未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	
ヘモグロビン濃度注)（投与開始前のHb濃度が14g/dL未満）	10g/dL未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	

注）心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb濃度が10g/dL以上であっても投与前に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続する場合はリバビリンの減量を、Hb濃度が8.5g/dL以上であっても減量後4週間経過しても12g/dL未満の場合には投与中止を考慮すること。（「慎重投与」の項参照）

[悪性黒色腫]

1．本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解したとき、溶解液0.5mL中に表示量のペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）を含有する。
本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

体重あたりの投与量

体重（kg）	投与量（μg）			
	6μg/kg	3μg/kg	2μg/kg	1μg/kg
25～35	180	90	60	30
36～45	240	120	80	40
46～55	300	150	100	50
56～65	360	180	120	60
66～75	420	210	140	70
76～85	480	240	160	80
86～95	540	270	180	90
96～105	600	300	200	100

各バイアルにおける液量あたりの投与量

液量（mL）	投与量（μg）		
	150μg/0.5mL用	100μg/0.5mL用	50μg/0.5mL用
0.1	30	20	10
0.2	60	40	20
0.3	90	60	30
0.4	120	80	40
0.5	150	100	50

2．本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。休薬後に投与を再開する場合には、以下の目安を参考に減量すること。

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度	処置
好中球数	500/mm³未満の場合	500/mm³以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
血小板数	50,000/mm³未満の場合	50,000/mm³以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
ECOG PS	2以上の場合	1以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
非血液毒性	Grade 3注) の場合	Grade 1以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
	Grade 4注) の場合	本剤の投与を中止する。
精神神経障害	高度の障害が発現した場合	本剤の投与を中止する。
網膜症	発現又は悪化した場合	本剤の投与を中止する。

ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status
注）CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version4.0に準じる。

用量調節の目安

投与時期	用量調節段階	投与量
1～8週目の投与	通常投与量	6μg/kg
	1段階減量	3μg/kg
	2段階減量	2μg/kg
	3段階減量	1μg/kg
	4段階減量	中止
9週目以降の投与注)	通常投与量	3μg/kg
	1段階減量	2μg/kg
	2段階減量	1μg/kg
	3段階減量	中止

注）1～8週目に減量した場合、減量した投与量を9週目の開始投与量とする。

3．他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

4．中等度以上の腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、開始投与量を含めて減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

5．臨床試験で設定された投与期間等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で投与すること。

【使用上の注意】

※※1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変の場合、投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満、好中球数2,000/mm³未満あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者及び女性［減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。］

(2) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者［中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。］

(3) 高度の白血球減少、好中球減少又は血小板減少のある患者［白血球減少、好中球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。］

(4) 心疾患又はその既往歴のある患者［心疾患が悪化することがある。］

(5) 重篤な肝障害のある患者［肝障害が悪化するおそれがある。］

(6) 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇することがある。］

(7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者［疾患が悪化又は顕性化することがある。］

(8) 甲状腺機能異常又はその既往歴のある患者［甲状腺機能異常が悪化することがある。］

(9) アレルギー素因のある患者

(10) 高血圧症の患者［脳血管障害が起こるおそれがある。］

(11) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者［糖尿病が悪化又は発症するおそれがある。］

(12) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

(13) 痙攣発作のある患者［他のインターフェロン製剤で、症状が悪化することが報告されている。］

(14) 間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］

※※2.重要な基本的注意

[C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変及び悪性黒色腫共通]

(1) 本剤の投与初期において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。

(2) **骨髄機能抑制、肝機能障害、甲状腺機能障害等**があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、**減量、休薬、中止等の適切な処置**を行うこと。

(3) 本剤は週1回投与であり持続的な体内動態を示すため、重大な副作用の項に記載した症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

(4) **過敏症等**の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による**プリック試験**又は皮内反応試験を行うことが望ましい。

(5) めまい、錯乱、傾眠、疲労を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。

(6) 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施すること。特に、間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意すること。

(7) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。

(8) 本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

[C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変]

(1) ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は投与前及び投与開始後8週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、生化学的検査は4週間に1度、甲状腺機能検査は12週間に1度実施すること。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。

(2) 本剤の投与は、**リバビリンとの併用**のため、**リバビリンの**添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の**【使用上の注意】を必ず確認**すること。特に警告の**避妊に関連する注意**については、その**指示を徹底**すること。なお、本剤とリバビリンの併用に**他の抗HCV剤を併用**する場合には、**抗HCV剤の**添付文書の**【使用上の注意】を必ず確認**すること。

(3) 本剤を48週を超えて投与した場合の安全性・有効性は確立していない。

(4) C型代償性肝硬変患者に対するリバビリンとの併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、肝硬変を治療するものではないため、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変に対する適切な処置を行うこと。

[悪性黒色腫]

悪性黒色腫における術後補助療法の場合、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

※※3.相互作用

ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）はCYP1A2及びCYP2D6を阻害する。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯（ツムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯等）	他のインターフェロンアルファ製剤との併用で間質性肺炎が報告されている。	作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2の基質 テオフィリン チザニジン等	CYP1A2の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のCYP1A2阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。
CYP2D6の基質 メトプロロール アミトリプチリン等	CYP2D6の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のCYP2D6阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。
アンチピリン、ワルファリン	他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されているので注意すること。	肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。
ジドブジン	他のインターフェロン製剤との併用で骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。	作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている。
免疫抑制療法	他のインターフェロン製剤との併用で移植患者（腎・骨髄移植等）における免疫抑制療法の効果が弱まることがある。	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。

※※4.副作用

C型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、安全性評価の対象となった332例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（95.5%）、倦怠感（93.4%）、頭痛（88.6%）等であり、臨床検査値の異常は、リンパ球数減少（96.7%）、白血球数減少（95.8%）、好中球数減少（87.3%）、ヘモグロビン減少（85.5%）、赤血球数減少（79.8%）等であった。（C型慢性肝炎に関する一部効能追加承認時）

C型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）1.0μg/kgで投与が開始された102例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（93.1%）、倦怠感（88.2%）、頭痛（80.4%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（91.2%）、ヘモグロビン減少（89.2%）、リンパ球数減少（87.3%）、

好中球数減少（85.3%）、赤血球数減少（84.3%）、ヘマトクリット減少（80.4%）、血小板数減少（63.7%）等であった。（「C型代償性肝硬変」効能追加承認時）
ステージⅡ及びⅢの悪性黒色腫を対象とした国内臨床試験において、安全性評価の対象となった9例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（9/9例）、好中球数減少（9/9例）、白血球数減少（9/9例）、ALT（GPT）増加（8/9例）、AST（GOT）増加（8/9例）、関節痛（8/9例）、悪寒（6/9例）、倦怠感（6/9例）、血小板数減少（5/9例）、体重減少（5/9例）、筋肉痛（5/9例）等であった。（「悪性黒色腫」効能追加承認時）
ステージⅢの悪性黒色腫を対象とした海外臨床試験において、安全性評価の対象となった608例全例に有害事象注）が認められた。主な有害事象は、疲労（94%）、発熱（75%）、頭痛（70%）、食欲不振（69%）、筋肉痛（68%）、悪心（64%）、悪寒（63%）、注射部位反応（62%）、うつ病（59%）、関節痛（51%）等であった。
注）本試験では有害事象と本剤の因果関係に関する情報を収集しなかったため、副作用は集計されていない。（「悪性黒色腫」効能追加承認時）

以下の副作用のうち、海外報告又はインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）とリバビリンの併用により発現した副作用については頻度不明とした。［頻度はC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変の効能・効果（リバビリン併用）における頻度である。なお、悪性黒色腫における副作用としての頻度は、海外臨床試験では有害事象と本剤の因果関係の情報を収集しておらず、すべて頻度不明である。］

(1) 重大な副作用

1) **間質性肺炎（1%未満）、肺線維症、肺水腫（頻度不明）**：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお、他のインターフェロン アルファ製剤において、間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため、併用を避けること。

2) **抑うつ・うつ病（5～10%未満）、自殺企図、躁状態（1%未満）、攻撃的行動（頻度不明）**：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

3) **貧血注1)［赤血球減少（250万/mm³未満）（1～5%未満）、ヘモグロビン減少（8g/dL未満）（1%未満）、ヘモグロビン減少（8以上9.5g/dL未満）（10%以上）、ヘモグロビン減少（9.5以上11g/dL未満）（10%以上）］**：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（2,000/mm³未満）（10%以上）、顆粒球減少（1,000/mm³未満）（61.9%）**：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **血小板減少（50,000/mm³未満）（1～5%未満）**：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **再生不良性貧血、汎血球減少（頻度不明）**：骨髄機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。

7) **意識障害、失神（1～5%未満）、見当識障害、難聴（1%未満）、痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想、昏迷、統合失調症様症状、認知症様症状（特に高齢者）、興奮（頻度不明）**：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※8) **自己免疫現象（頻度不明）**：自己免疫現象によると思われる症状・徴候［甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病（1型）の増悪又は発症等］があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) **溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）**：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※10) **糖尿病（1型及び2型）（1%未満）**：糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11) **重篤な肝障害（1%未満）**：定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **急性腎不全等の重篤な腎障害（頻度不明）**：定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **ショック（頻度不明）**：観察を十分に行い、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。

14) **心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症（頻度不明）**：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15) **不整脈（1～5％未満）**：心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

16) **消化管出血（下血、血便等）（1～5％未満）、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎（1％未満）**：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

17) **呼吸困難（10%以上）、喀痰増加（5～10%未満）**：観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18) **脳出血（1％未満）**：脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) **脳梗塞（1％未満）**：脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

20) **敗血症（1％未満）**：易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

21) **網膜症（1～5％未満）**：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

22) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

23) **横紋筋融解症（頻度不明）**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1）貧血は主に溶血性貧血

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5％以上	5％未満	頻度不明[注2)]
全身症状	発熱（94.9％）、倦怠感（91.4％）、悪寒	インフルエンザ様症状	
精神・神経系	頭痛（86.5％）、不眠（58.5％）、めまい、易刺激性、耳鳴	異常感、気力低下、健忘、耳閉、不安、眠気、知覚過敏・減退、聴覚過敏、片頭痛、感情不安定、気分不快、感情鈍麻、神経過敏、構語障害、注意力障害	激越
血液	リンパ球数減少（94.4％）、白血球数減少（94.6％）、好中球数減少（87.4％）、ヘモグロビン減少（85.9％）、赤血球数減少（80.9％）、ヘマトクリット減少（79.0％）、網状赤血球数増多（67.9％）、血小板数減少（51.2％）、貧血、リンパ球数増多、好酸球数増多、好中球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、網状赤血球数減少	赤血球数増多、白血球数増多	
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	黄疸、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、Al-P上昇、AFP増加、PIVKA II上昇、Ⅳ型コラーゲン値上昇	ZTT上昇
腎臓		血尿、排尿障害、蛋白尿、BUN・クレアチニン上昇、腎結石、膀胱炎、頻尿	
循環器	胸痛、血圧上昇、潮紅、頻脈、浮腫（四肢・顔面）	末梢性虚血、血圧低下、蒼白	血管浮腫、房室ブロック
消化器	食欲不振（75.6％）、悪心・嘔吐、腹痛、胃不快感、下痢、口渇、口内・口唇炎、歯髄・歯周・歯肉炎、消化不良、腹部不快感、腹部膨満感、便秘、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	胃炎、腸炎、腸管機能異常、排便障害、痔核、鼓腸放屁、口腔内不快感、歯の異常、歯痛、齲歯、おくび、口内乾燥、舌炎、肛門周囲炎、嚥下障害、逆流性食道炎、消化管ポリープ、食道静脈瘤	膵炎[注3)]
皮膚	脱毛（61.9％）、発疹（50.7％）、そう痒、白癬、紅斑、湿疹、皮膚乾燥	皮膚潰瘍、皮膚炎、紫斑、接触性皮膚炎、蕁麻疹、過角化、爪の異常、多形紅斑、落屑、ざ瘡、汗疱	光線過敏症、皮膚刺激、毛質異常、水疱
神経・筋	関節痛（69.4％）、筋肉痛（64.7％）、感覚異常、筋痙直、背部・腰部痛	ニューロパシー、振戦、筋硬直、関節炎、頚部痛、腫脹、神経痛、肋骨痛、疼痛、四肢痛、無力症、四肢不快感、麻痺（四肢・顔面）、筋力低下、重感	CK（CPK）上昇
呼吸器	上気道炎、咳嗽、鼻出血、鼻漏	肺炎、咽頭紅斑、咽頭腫脹、扁桃炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻閉、鼻道刺激感、嗄声、くしゃみ、あくび、血痰	肺浸潤、胸水
眼	網膜出血、網膜滲出物、角膜・結膜炎、霧視	網膜動脈・静脈閉塞、網膜裂孔、視野欠損、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、麦粒腫、羞明、眼充血、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、眼痛	視力喪失、網膜白斑、黄斑浮腫、乳頭浮腫、視神経炎、流涙

	5％以上	5％未満	頻度不明[注2)]
投与部位	注射部位反応（紅斑、そう痒、発疹、疼痛）	注射部位反応（腫脹、炎症、硬結、出血、皮膚炎、熱感、色素沈着、潰瘍）	注射部位反応（壊死）
その他	甲状腺機能異常、CRP上昇、感染症、味覚障害、体重減少、疲労、多汗、ヒアルロン酸増加、高トリグリセライド血症、高尿酸血症、電解質異常（カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等）	リンパ節炎、帯状疱疹、単純疱疹、血中コレステロール増加、高蛋白血症、低アルブミン血症、処置後局所反応、創傷治癒遅延、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、月経異常、前立腺炎、冷汗、花粉症、低蛋白血症、血中コレステロール減少、不正出血、脱水、膿瘍、悪性リンパ腫[注4)]、食道癌[注4)]、ヘモグロビンA1c減少、脾腫、膣炎、高血糖	サルコイドーシス、自己抗体産生、性欲減退、鉄代謝障害、尿糖、勃起障害、痛風、腹水、膀胱癌[注5)]、大腸癌[注5)]

注2）頻度が明確となる調査によるものではない（海外報告等）。
注3）腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注4）国内臨床試験において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。
注5）インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

※※5.高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、C型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

※※6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

[C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変]

本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の750、1,500、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）においても同様に流産の可能性が否定できないため。リバビリンにおいて、動物試験で催奇形性作用（ラット及びウサギ：1mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10mg/kg/日）が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。]

[悪性黒色腫]

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の750、1,500、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）においても同様に流産の可能性が否定できないため。]

(2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8.適用上の注意

(1) **投与経路**：本剤は皮下注射にのみ使用すること。

(2) 以下の手順に従い調製を行うこと。

1) **調製方法**：添付の日本薬局方「注射用水」0.7mLを泡立てないように添加し、澄明になるまで静かに円を描くように回して十分に溶解させ（振り混ぜないこと）、しばらく静置して消泡した後、必要量を抜き取ること。1バイアルあたり投与できる最大の液量は0.5mLである。

2) 用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。また残液は廃棄すること。

3) 凍結乾燥製剤と溶解液を混和した際、溶液が変色していたり、浮遊物がある場合には使用しないこと。

(3) **投与時**：

1) 注射部位は上腕、大腿、腹部、臀部等の皮下とする。注射部位反応（紅斑、そう痒等）が報告されているので、同一部位への反復注射は行わないこと。

2) 注射針を刺入したとき激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

9.その他の注意

本剤に対する中和抗体が出現することがある。（海外臨床試験）

※※【薬物動態】

ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下：PEG-IFNα-2b）は、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下：IFNα-2b）を平均分子量約12,000の直鎖ポリエチレングリコール（PEG）で修飾した高分子医薬品である（分子量約32,000）。PEG-IFNα-2bの生物活性は分子内のIFNα-2b部分に由来している。また、IFNα-2bと比較して、PEG修飾によって代謝及び排泄が抑制されるため、生体内での保持時間が長く持続的な体内動態を示す特性を有している。

1.血中濃度

(1) 単回投与[1)]

健康成人男性（1群6例）に本剤の0.5、0.7、1.0、1.5又は2.0μg/kg[注]を単回皮下投与したとき、血清中濃度のtmaxは投与後22～37時間、消失半減期は28～37時間であり、それぞれIFNα-2bの4～9倍及び6～7倍に遅延又は延長していた。また、PEG-IFNα-2bの平均滞留時間（MRT）はIFNα-2bの6～8倍に延長し、見かけの全身クリアランス（CL/F）は約1/10に低下していた。Cmax及びAUC_{0-t}は用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた。

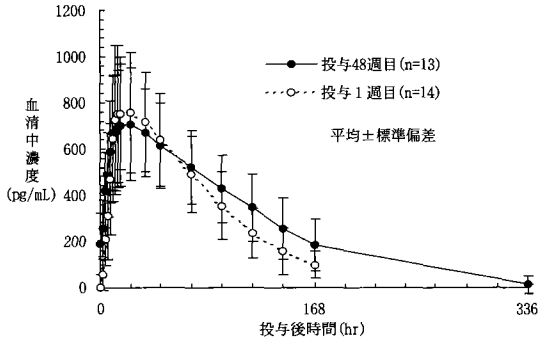
(2) 反復投与[2)]

C型慢性肝炎患者（15例）に本剤の1.5μg/kgを、リバビリン400mg（800mg/日）の1日2回経口投与との併用により、週1回48週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下の図表に示した。血清中濃度は反復投与開始後8週目までにほぼ定常状態に到達し、$AUC_{0\sim168hr}$に基づく累積係数は1.12であった。

C型慢性肝炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

	tmax (hr)	Cmax (pg/mL)	C_{168hr} (pg/mL)	$AUC_{0-168hr}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr/kg)
1週目 (n=14)	23.1 (50)	874 (33)	99 (60)	68.9 (26)	40.2 (29)	21.4 (28)
48週目 (n=13)[a]	22.2 (57)	774 (30)	185 (60)	77.0 (29)	55.3 (24)	21.1[b] (28)
累積係数	—	0.917[b] (28)	2.11[c] (57)	1.12[b] (22)	—	—

Electrochemiluminescent immunoassayによる測定　平均(%CV)
a：1例の途中減量例（1.5μg/kg→0.75μg/kg）を含む。
b：n=12
c：n=11



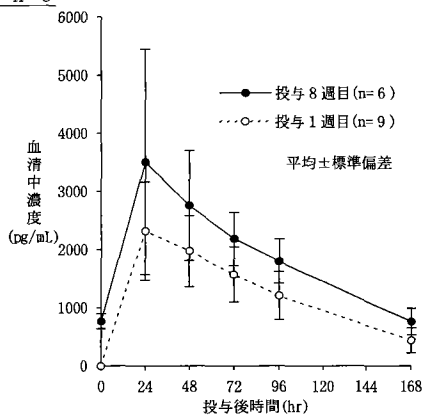
C型慢性肝炎患者における反復投与時の血清中濃度推移

悪性黒色腫患者（9例）に本剤の6μg/kgを週1回8週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下の図表に示した。$AUC_{0-168hr}$に基づく累積係数は1.78であった。

悪性黒色腫患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

	tmax (hr)	Cmax (pg/mL)	C_{168hr} (pg/mL)	$AUC_{0-168hr}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr/kg)
1週目 (n=9)	31.5 (55)	2371 (35)	416 (53)	208[a] (30)	48.3[a] (30)	30.4[a] (67)
8週目 (n=6)	31.2 (39)	3683 (47)	739 (30)	315 (26)	64.9 (34)	20.0 (23)

Electrochemiluminescent immunoassayによる測定　平均(%CV)
a：n=8



悪性黒色腫患者における反復投与時の血清中濃度推移

(3) 高齢者[3]

高齢者（外国人18例、65～80歳）に本剤の1.0μg/kgを単回皮下投与したとき、血清中濃度のCmax及びAUC_{0-t}は、非高齢者（外国人6例、20～45歳）とほぼ同様の値を示し、年齢層の違いによる一定の変動傾向は認められなかった。tmaxは高齢者において僅かに遅延したが有意な変化ではなく、また、$t_{1/2}$、CL/F及びVd/Fについても年齢層の違いによる一定の変動傾向を認めなかった。

(4) 腎機能障害患者[4]

腎機能障害患者（外国人13例）に本剤の1.0μg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを下表に示した。中等度腎障害患者（CLcr：30～49mL/min）及び高度腎障害患者（CLcr：10～29mL/min）において、腎障害の程度に応じたCmax及びAUC_{0-t}の上昇、$t_{1/2}$の延長並びにCL/Fの低下が認められた。

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ（1.0μg/kg）

腎機能障害	例数	CLcr (mL/min)	Cmax (pg/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)
正　常	6	≥80	591 (30)	51.3 (31)	40.1 (18)	26.4 (35)
軽　度	2	50－79	675	64.4	45.1	25.9
中等度	5	30－49	932 (38)	86.7 (39)	48.1 (32)	16.8 (28)
高　度	6	10－29	1059 (36)	97.2 (32)	55.6 (24)	14.3 (32)

投与量：1.0μg/kg
Electrochemiluminescent immunoassayによる測定　平均(%CV)

また、腎機能障害患者（外国人12例）に本剤の4.5μg/kg[注)]を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを下表に示した。中等度腎障害患者（CLcr：30～50mL/min）及び高度腎障害患者（CLcr：<30mL/min）において、腎障害の程度に応じたCmax及びAUC_{0-t}の上昇、$t_{1/2}$の延長並びにCL/Fの低下が認められた。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ（4.5μg/kg）

腎機能障害	例数	CLcr (mL/min)	Cmax (pg/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)
正　常	12	≥80	3513 (62)	313 (44)	43.9 (35)	21.7 (34)
中等度腎機能障害	6	30－50	3860 (36)	410 (30)	—	15.8 (29)
高度腎機能障害／末期腎疾患	6	<30	4738 (20)	698 (17)	58.8 (16)	8.47 (26)

投与量：4.5μg/kg
Electrochemiluminescent immunoassayによる測定　平均(%CV)

血液透析依存の腎障害患者（外国人6例、CLcr：＜15mL/min）に本剤1.0μg/kgを単回皮下投与後12～16時間に血液透析を行ったとき、血液透析を行わない場合と比較して、血清中濃度に明らかな変化は認められず、PEG-IFN α-2bは血液透析によってほとんど除去されないことが確認された。

2. 分布[5]

（参考）ラットに^{125}I-PEG-IFN α-2b又は^{125}I-IFN α-2bを単回皮下投与したとき、放射能は脳を除く各組織に広範に分布し、腎臓における放射能濃度が最も高かった。^{125}I-IFN α-2b投与では投与後1～4時間に最高濃度を示し、24時間にはほとんど放射能が消失していたのに対して、^{125}I-PEG-IFN α-2b投与での最高濃度は4～24時間に認められ、その後の消失も緩慢であり、72時間においても放射能が認められた。

3. 代謝[6]

PEG-IFN α-2bのヒト血清中存在形態についてゲルろ過クロマトグラフィにより検討した結果、PEG-IFN α-2b画分、IFN α-2b画分及び両者の中間分子量に相当する画分のいずれにおいても、抗IFN α-2b抗体反応性薬物及び抗ウイルス活性の存在が認められた。

4. 排泄[7]

（参考）カニクイザルに^{125}I-PEG-IFN α-2bを単回皮下投与したときの放射能の主排泄経路は腎排泄であり、投与後168時間までに放射能の約93%が尿中に回収されたが、尿中放射能の大部分は低分子量のペプチド、アミノ酸又は遊離の^{125}Iであった。

5. 薬物相互作用

(1) 薬物代謝酵素系への影響[8]

健康成人（外国人13例）を対象に、各CYP分子種（CYP1A2、2C9、2D6及び3A4）の基質となる薬剤を用いて、本剤（3μg/kg[注)]）が各CYP基質の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果を下表に示した。

本剤の併用薬への影響

併用薬	幾何平均比（本剤併用／本剤非併用） AUC (90%信頼区間)	Cmax (90%信頼区間)
カフェイン (CYP1A2の基質)	1.36 (1.25, 1.49)	1.16 (1.10, 1.24)
トルブタミド (CYP2C9の基質)	0.95 (0.89, 1.01)	0.99 (0.92, 1.07)
デシプラミン (CYP2D6の基質)	1.30 (1.18, 1.43)	1.08 (1.00, 1.16)
ミダゾラム (CYP3A4の基質)	1.18 (1.06, 1.32)	1.24 (1.07, 1.43)

(2) リバビリン併用の影響[9]

C型慢性肝炎患者（外国人72例）に本剤の0.35、0.7又は1.4μg/kg[注]を、単独又はリバビリン（1日2回経口投与：投与量600～1,200mg/日）との併用により、週1回4週間反復皮下投与したとき、本剤の血清中濃度及びリバビリンの血漿中濃度ともに併用による影響はみられず、薬物動態学的相互作用は認められなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は、C型慢性肝炎においては1回1.5μg/kg、C型代償性肝硬変においては1回1.0μg/kg、悪性黒色腫の術後補助療法では1回6μg/kg（1～8週目）及び1回3μg/kg（9週目以降）を週1回皮下投与である。

※※【臨床成績】

[C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変]

※1.C型慢性肝炎患者（ジェノタイプ1かつ高ウイルス量）における本剤とリバビリン併用（48週間投与）での成績[10]

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量（RT-PCR法：10^5IU/mL以上）のC型慢性肝炎患者を対象として、本剤とリバビリンの48週間併用投与群とIFNα-2bとリバビリンの48週間併用投与群（以下：対照群）とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率（ウイルス血症改善度）は、対照群が44.8%（113/252）であったのに対し、本剤とリバビリンの併用投与群は47.6%（121/254）であり、対照群に劣らないことが証明された。

C型慢性肝炎患者（ジェノタイプ1かつ高ウイルス量）におけるIFN前治療効果別HCV RNA陰性化率

IFN前治療効果	本剤＋リバビリン*1	IFNα-2b+リバビリン*2
初回	43%（59/137）	47%（65/139）
再燃	63%（57/91）	52%（42/81）
無効	19%（5/26）	19%（6/31）

*1：本剤（1.5μg/kg×1回/週×48週間）＋リバビリン（600～1,000mg/日×48週間）

*2：IFNα-2b（600万IU×6回/週×2週間＋600万IU×3回/週×46週間）＋リバビリン（600～1,000mg/日×48週間）

※2.C型慢性肝炎患者（「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外）における本剤とリバビリン併用（24週間投与）での成績[11]

「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量（RT-PCR法：10^5IU/mL以上）」以外のC型慢性肝炎患者を対象として、同様に本剤とリバビリンの24週間併用投与群とIFNα-2bとリバビリンの24週間併用投与群（以下：対照群）とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率（ウイルス血症改善度）は、対照群が77%（47/61）であったのに対し、本剤とリバビリンの併用投与群は87%（55/63）であり、対照群に劣らないことが証明された。

C型慢性肝炎患者（「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外）におけるIFN前治療効果別HCV RNA陰性化率

IFN前治療効果	本剤＋リバビリン*1	IFNα-2b+リバビリン*2
初回	88%（43/49）	81%（39/48）
再燃	86%（12/14）	67%（8/12）
無効	—	0%（0/1）

*1：本剤（1.5μg/kg×1回/週×24週間）＋リバビリン（600～1,000mg/日×24週間）

*2：IFNα-2b（600万IU×6回/週×2週間＋600万IU×3回/週×22週間）＋リバビリン（600～1,000mg/日×24週間）

※3.C型代償性肝硬変患者における本剤とリバビリン併用（48週間投与）での成績[12]

C型代償性肝硬変患者を対象として、本剤とリバビリンの48週間併用投与によるオープンラベル試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率（ウイルス血症改善度）は、40.2%（41/102）であった。

C型代償性肝硬変患者におけるジェノタイプ及びウイルス量別HCV RNA陰性化率*1

	HCV RNA陰性化率
ジェノタイプ1かつ高ウイルス量*2	21.7%（15/69）
「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外	78.8%（26/33）
全体	40.2%（41/102）

*1：本剤（1.0μg/kg×週1回×48週間）＋リバビリン（400～1,000mg/日×48週間）

*2：高ウイルス量：アンプリコア法：10^5IU/mL以上

[悪性黒色腫]

海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）[13]

原発巣の切除後84日以内及びリンパ節切除後70日以内のステージⅢの悪性黒色腫患者1,256例を対象として、本剤*1による術後補助療法群（以下：本剤投与群）（627例）と経過観察群（629例）を比較した。本剤投与群では、導入期として本剤6μg/kgを週1回8週間投与した後、維持期として本剤3μg/kgを週1回投与し、画像評価に基づく遠隔転移の出現*2又は治験中止基準に合致しない限り最長5年間投与することとされた。その結果、本剤投与群において、無遠隔転移生存期間及び全生存期間の延長は示されなかったものの、無再発生存期間の延長が示された。

*1：本試験では、50μg/0.5mL用、100μg/0.5mL用及び150μg/0.5mL用バイアルとの生物学的同等性が示されていない300μg/0.5mL用及び600μg/0.5mL用バイアルが主に使用された。

*2：局所再発又は所属リンパ節転移が認められた場合でも、遠隔転移の出現が認められるまで本剤の投与が継続可能とされた。

悪性黒色腫患者における有効性成績（EORTC18991試験）

	中央値（月）（95%信頼区間）	ハザード比（95%信頼区間）
無遠隔転移生存期間		
本剤投与群	45.5（38.6, NE）	0.88（0.75, 1.03）（P=0.107）
経過観察群	36.1（30.1, 47.6）	
無再発生存期間		
本剤投与群	34.8（26.1, 47.4）	0.82（0.71, 0.96）（P=0.011）
経過観察群	25.5（19.6, 30.8）	
全生存期間		
本剤投与群	NE（56.8, NE）	0.98（0.82, 1.16）（P=0.781）
経過観察群	NE（52.5, NE）	

NE：推定不能

※※【薬効薬理】

1.作用機序[14,15]

IFNα-2bと同様にⅠ型IFN受容体に結合し、IFN誘導遺伝子の発現を増強した。PEG-IFNα-2bの蛋白質部分の構造、各種生物活性及び作用機序がIFNα-2bと類似していたことから、PEG-IFNα-2bの生物活性はその蛋白質部分であるIFNα-2bに由来することが確認された。悪性黒色腫患者での効果の発現機序については不明である。

2.抗ウイルス作用[14,16]

ヒト肝細胞癌由来細胞株Huh7細胞におけるHCVサブゲノムレプリコンの複製を阻害し、その時のIC_{50}値は28pg/mLであった。また、HCVの近縁ウイルスであるウシウイルス性下痢症ウイルスに対して抗ウイルス作用を示し、その時のIC_{50}値は130pg/mLであり、リバビリンと併用することにより、抗ウイルス作用が増強した。脳心筋炎ウイルスにおける抗ウイルス作用の比活性（蛋白質量あたりの活性）は、IFNα-2bの約28%であった。

3.腫瘍細胞増殖抑制作用[17,18]

PEG-IFNα-2bは、ヒトバーキットリンパ腫由来細胞株Daudi細胞及びヒト悪性黒色腫由来細胞株WM9細胞に対してIFNα-2bと同様に腫瘍細胞増殖抑制作用を示した。

4.免疫系への作用[14]

抗ウイルス作用に関与する宿主免疫機能である、主要組織適合抗原複合体クラスⅠ抗原の発現、ナチュラルキラー活性及びリンホカイン活性化キラー活性に対してIFNα-2bと同様に増強作用を示した。

※※【承認条件】

[C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変及び悪性黒色腫共通]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[C型慢性肝炎]

より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験（比較試験）を実施し、結果を速やかに報告すること。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（JAN）
Peginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination)（JAN）
（略号：PEG-IFNα-2b）

化学名：インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（$C_{860}H_{1353}N_{229}O_{255}S_9$；分子量：19268.91）のアミノ酸残基（$Cys^1$, His^7, Lys^{31}, His^{34}, Lys^{49}, Lys^{83}, Lys^{112}, Lys^{121}, Tyr^{129}, Lys^{131}, Lys^{133}, Lys^{134}, Ser^{163}及びLys^{164}）の1箇所に1分子のメトキシポリエチレングリコール（平均分子量：約12,000）がカルボニル基を介して共有結合している修飾タンパク質（分子量：約32,000）

構造式：$H_3C-(O-CH_2CH_2)_n-OCO-$Interferon alfa-2b

【包　　装】

ペグイントロン®皮下注用50μg/0.5mL用　　1バイアル
（溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7mL添付）
ペグイントロン®皮下注用100μg/0.5mL用　　1バイアル
（溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7mL添付）
ペグイントロン®皮下注用150μg/0.5mL用　　1バイアル
（溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7mL添付）

※※【主要文献】

※
1）単回投与（社内資料）
2）反復投与（社内資料）
3）高齢者（社内資料）
4）腎機能障害患者（社内資料）
5）分布・排泄（社内資料）
6）代謝物（社内資料）
7）排泄（社内資料）
8）代謝と薬物相互作用（社内資料）
9）Glue P, et al.：Hepatology 2000, 32, 647
10）国内臨床試験（社内資料）
11）熊田　博光ほか：肝胆膵 2006, 52, 645
12）C型代償性肝硬変患者での成績（社内資料）
13）Eggermont AM, et al.：Lancet 2008, 372, 117
14）Grace M, et al.：J Interferon Cytokine Res 2001, 21, 1103
15）作用機序（社内資料）
16）抗ウイルス作用（社内資料）
17）バーキットリンパ腫に対する*in vitro*細胞増殖抑制作用（社内資料）
18）Vyas K, et al.：J Immunother 2003, 26, 202

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
ＭＳＤ株式会社　ＭＳＤカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

（新聞発表用）

1	販 売 名	ベルケイド注射用3mg
2	一 般 名	ボルテゾミブ
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	1バイアル中ボルテゾミブ3mg含有
5	用法・用量	1. 未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m^2（体表面積）を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬（33～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与又は皮下投与し、13日間休薬（30～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m^2（体表面積）を週2回、2週間（1、4、8、11日目）静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間（1、8、15、22日目）静脈内投与又は皮下投与した後、13日間休薬（23～35日目）する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。 3. マントル細胞リンパ腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m^2（体表面積）を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで（6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。 （下線部は今回追加）
6	効能・効果	多発性骨髄腫 マントル細胞リンパ腫 （下線部は今回追加）
7	備 考	本剤はプロテアソーム阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤であり、今回、マントル細胞リンパ腫に関する用法・用量並びに効能・効果追加について申請した。

HN
※※2015年 6 月改訂(下線部分)(第9版)
※2013年 9 月改訂
貯　　法:遮光・室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
使用期限:包装に表示

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

毒薬
処方箋医薬品*

ベルケイド®注射用3mg

VELCADE® Injection
注射用ボルテゾミブ

*注意ー医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21800AMX10868000
薬価収載	2006年12月
販売開始	2006年12月
国際誕生	2003年 5月
効能追加	20●●年●月
用法追加	2012年12月

【警　　告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。
3. 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等)がより高頻度に発生する可能性があるため(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)、特に以下の事項に十分注意すること。
   1) 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。
   2) 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照]
4. 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

【組 成・性 状】

販売名	ベルケイド注射用3mg
成分・含量	1バイアル中ボルテゾミブ3mg含有
添加物	D-マンニトール30mg
剤形	凍結乾燥注射剤
色・性状	白色～微黄白色の塊又は粉末
pH	4.0～7.0 (本剤1バイアルを生理食塩液3mL又は1.2mLに溶解したとき)

※※【効 能・効 果】

多発性骨髄腫
マントル細胞リンパ腫

《効能・効果に関連する使用上の注意》

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

※※【用 法・用 量】

1. 未治療の多発性骨髄腫
   他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬(33～42日目)する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与又は皮下投与し、13日間休薬(30～42日目)する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。
2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫
   通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。
   8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)静脈内投与又は皮下投与した後、13日間休薬(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。
3. マントル細胞リンパ腫
   他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで(6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで)投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

※※《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。
2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 未治療の多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
4. マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。
5. 本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。
   1) 多発性骨髄腫における用量調節
      (1) Grade 3/4*の副作用の場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)
      Grade 3以上の非血液毒性(末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く)又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量(0.7mg/m²)でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4の副作用(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3mg/m²	1.0mg/m²
1.0mg/m²	0.7mg/m²
0.7mg/m²	投与中止

*NCI-CTCAE v4.0

(2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について
本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade*(症状)	用法・用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1(症状がない：深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2(中等度の症状がある：身の回り以外の日常生活動作の制限)	1.3mg/m²の場合1.0mg/m²へ減量又は1.0mg/m²の場合0.7mg/m²へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3(高度の症状がある：身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m²に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4(生命を脅かす：緊急処置を要する)	投与中止

*NCI-CTCAE v4.0

2) マントル細胞リンパ腫における用量調節
新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。
・血小板数が100,000/μL以上、好中球数が1,500/μL以上及びヘモグロビン値が8g/dL以上であること。
・非血液毒性がGrade 1*又は投与前値に回復していること。

副作用発現時の用法・用量変更の目安

副作用	用法・用量変更の目安
発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症、7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、血小板数10,000/μL未満が発現した場合	好中球数が750/μL以上、血小板数が25,000/μL以上に回復するまで最長2週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を1段階減量して投与する。(1.3mg/m²の場合1.0mg/m²へ減量、1.0mg/m²の場合0.7mg/m²へ減量)
本剤投与日(各サイクルの第1日目以外)に血小板数が25,000/μL未満又は好中球数が750/μL未満の場合	本剤の投与を最長2日間延期し、2日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。
Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を1段階減量して投与する。(1.3mg/m²の場合1.0mg/m²へ減量、1.0mg/m²の場合0.7mg/m²へ減量)
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「5. 1). (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。

*NC-CTCAE v4.0

6. 注射液の調整法
1) 静脈内投与
1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解して使用すること。
2) 皮下投与
1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解して使用すること。

注射液の調整法

投与経路	ボルテゾミブ(mg/バイアル)	日局生理食塩液	ボルテゾミブ最終濃度
静脈内投与	3.0mg	3.0mL	1.0mg/mL
皮下投与	3.0mg	1.2mL	2.5mg/mL

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
1) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者[投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている(「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]。ただし、肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。
2) 肝障害のある患者[本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]
3) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意
1) 肺障害
(1) 国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められており[1), 2)]、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。
(2) 急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラビンの24時間持続点滴(2000mg/m²/日)を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。
2) 心障害(心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック)による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等(急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫)の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。[「重大な副作用」の項参照]
※3) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
4) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーの症状(足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感)や徴候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪(Grade 3以上を含む)するおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパチーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること[「重大な副作用」の項参照]。
末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。
5) 本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症(敗血症性ショック等)や出血等の重篤な副作用が発現することがある。国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症(好中球数減少)及び貧血(ヘモグロビン減少)が認められているため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]
※※6) 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が25,000/μL未満の場合は、本剤を休薬すること[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]。
本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における重症の出血(Grade 3以上)の発現率は本剤群で4%、デキサメタゾン群で5%であった。
血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められな

かった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約40％であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。〔「重大な副作用」の項参照〕

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与開始前の血小板数[注1)]	患者数 (n=331)[注2)]	10,000/μL未満の患者数(%)	10,000～25,000/μLの患者数(%)
75,000/μL以上	309	8(3%)	36(12%)
50,000/μL以上75,000/μL未満	14	2(14%)	11(79%)
10,000/μL以上50,000/μL未満	7	1(14%)	5(71%)

注1) 投与開始前の血小板数として50,000/μL以上を臨床試験の選択基準とした。
注2) 投与開始前のデータが1例で不明

7) 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。

8) AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P及び血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

9) 低血圧(起立性低血圧を含む)が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパチーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。低血圧(起立性低血圧を含む)の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

10) 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブがチトクロームP450 3A4、2C19及び1A2の基質であることが示されている。本剤とCYP3A4の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。
海外臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール[注)]等	ケトコナゾール(400mg/日を4日間反復経口投与)と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは35%増加した。[3)]	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン(600mg/日を7日間反復経口投与)と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは45%低下した。[4)]	これらの薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

注) 国内では外用剤のみ発売

※※4. 副作用

再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133例中133例(100％)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用[30％以上を記載]は、リンパ球減少[131例98.5％]、白血球減少[128例96.2％]、好中球減少[127例95.5％]、血小板減少[126例94.7％]、貧血[88例66.2％]、食欲不振[75例56.4％]、下痢[75例56.4％]、発疹[75例56.4％]、便秘[69例51.9％]、悪心[67例50.4％]、LDH増加[67例50.4％]、CRP増加[66例49.6％]、発熱[52例39.1％]、体重減少[52例39.1％]、末梢性ニューロパチー[52例39.1％]、低ナトリウム血症[51例38.3％]、Al-P増加[51例38.3％]、倦怠感[50例37.6％]、嘔吐[47例35.3％]、肝機能異常[47例35.3％]、高血糖[44例33.1％]、高カリウム血症[41例30.8％]であった。(効能追加承認時)
静脈内投与患者を対象とした特定使用成績調査1010例中966例(95.6％)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は[10％以上を記載]、血小板減少[689例68.2％]、白血球減少[328例32.5％]、発熱[287例28.4％]、貧血[222例22.0％]、感覚減退[200例19.8％]、下痢[180例17.8％]、便秘[179例17.7％]、好中球減少[178例17.6％]、末梢性ニューロパチー[175例17.3％]、LDH増加[140例13.9％]、CRP増加[132例13.1％]、帯状疱疹[129例12.8％]、発疹[116例11.5％]、悪心[113例11.2％]、リンパ球減少[107例10.6％]であった。(第7回安全性定期報告時)
前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に本剤を皮下投与した海外第Ⅲ相臨床試験において、147例中124例84％に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用[10％以上を記載]は、末梢性感覚ニューロパチー[51例35％]、血小板減少[44例30％]、好中球減少[34例23％]、神経痛[34例23％]、貧血[28例19％]、下痢[28例19％]、白血球減少[26例18％]、悪心[24例16％]、発熱[18例12％]であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は85例58％に認められた。(用法追加承認時)
未治療のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における安全性評価対象例において、240例(日本人7例を含む)中227例(94.6％)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は[10％以上を記載]、好中球減少[190例79.2％]、血小板減少[163例67.9％]、白血球減少[100例41.7％]、貧血[86例35.8％]、下痢[57例23.8％]、末梢性感覚ニューロパチー[52例21.7％]、リンパ球減少[48例20.0％]、悪心[44例18.3％]、疲労[42例17.5％]、便秘[41例17.1％]、発熱性好中球減少症[36例15.0％]、発熱[33例13.8％]、食欲不振[31例12.9％]、無力症[29例12.1％]、神経痛[25例10.4％]であった。(効能追加申請時)

1) 重大な副作用[注)]

(1) 肺障害：間質性肺炎(3.1％)、胸水(1.9％)、急性肺水腫(0.4％)、急性呼吸窮迫症候群(頻度不明)があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。

(2) 心障害：うっ血性心不全(2.5％)、心嚢液貯留(0.5％)、心肺停止、心停止、心原性ショック(いずれも頻度不明)があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。海外臨床試験においてQT間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。

(3) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー(19.7％)、感覚減退(18.5％)、末梢性感覚ニューロパチー(3.0％)、神経障害性疼痛(1.6％)、末梢性運動ニューロパチー(1.1％)、錯感覚(0.5％)、灼熱感(0.5％)があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されているので、患者の状態

を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51％で認められた。また、海外第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73％で認められた。

(4) 骨髄抑制：血小板減少(71.4％)、白血球減少(39.8％)、貧血(27.3％)、好中球減少(27.1％)、リンパ球減少(21.0％)、発熱性好中球減少症(1.7％)、汎血球減少(0.5％)があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症(敗血症性ショック等)があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

(5)イレウス(3.2％)：イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(6) 肝機能障害：AST(GOT)の増加(10.3％)、ALT(GPT)の増加(11.0％)、γ-GTPの増加(0.8％)、Al-Pの増加(12.1％)及び血中ビリルビンの増加(1.8％)等を伴う肝機能障害(B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(7) 低血圧：低血圧(3.7％)、起立性低血圧(2.4％)があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

(8) 腫瘍崩壊症候群(5.4％)：腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

(9) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) 発熱(29.5％)：本剤の投与日から翌日にかけて高頻度にGrade 1～2の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。

(11) 可逆性後白質脳症症候群(0.1％)：可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等)があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(12) 進行性多巣性白質脳症(頻度不明)：進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用[注)]

	10％以上	10％未満5％以上	5％未満	頻度不明
感染症	帯状疱疹、感染	肺炎	鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性腸炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎	
血液			出血、白血球数増加、単球数増加、好中球数増加	
免疫系障害			過敏症	
代謝・栄養	食欲不振	高血糖、低アルブミン血症	高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少	
電解質		低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症	高カルシウム血症、高ナトリウム血症	
精神神経系			不眠症、うつ病、不安、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯誤、嗜眠	痙攣
眼			結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎	
循環器			期外収縮、頻脈、心電図QT延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈、高血圧	心房粗動
呼吸器			上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽頭不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸	肺高血圧症、喀血
消化器	下痢、便秘、悪心	嘔吐、腹痛	口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齲歯、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび	嚥下障害、舌潰瘍、レッチング
肝臓		肝機能異常	肝障害	
皮膚	発疹		紅斑、そう痒症、多形紅斑、蕁麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、多汗症、紅色汗疹、丘疹、顔面腫脹、水疱性皮膚炎、点状出血、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群)
筋骨格		筋骨格痛	筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮	
腎臓・泌尿器	腎機能障害		排尿障害(尿閉、神経因性膀胱等)、蛋白尿、β_2ミクログロブリン増加、尿中血陽性、尿沈渣異常	
全身	倦怠感	浮腫	疲労、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渇	
その他	LDH増加、CRP増加	血中クレアチニン増加	腫瘍熱、注射部位反応、総蛋白減少、PO_2低下、PO_2上昇、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩減少、血中重炭酸塩増加、ほてり、潮紅、末梢冷感、静脈炎	

注) 頻度は多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同試験(日本人症例のみ)の集計結果による。ただし、市販後の国内自発報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

海外臨床試験において、65歳以上と65歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

なお、年齢別でのGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験(039試験)の本剤群においては50歳以下で64％(27/42例)、51～64歳で78％(128/165例)、65歳以上で75％(93/124例)であった。また、海外第Ⅱ相試験(024試験及び025試験)においては50歳以下で74％(29/39例)、51～65歳で80％(104/130例)、66歳以上で85％(74/87例)であった。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを0.05mg/kg(0.6mg/m²)投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。

2) 授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[安全性が確立していない。]
3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：

推奨用量の2倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。

処置：

本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧(輸液、昇圧薬又は強心薬などにより)及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。

9. 適用上の注意

1) 投与経路

静脈内又は皮下にのみ投与すること。

2) 調製時

本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

3) 投与時

本剤のバイアルは1回使い切りである。溶解後は8時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

(1) 静脈内投与

他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。

(2) 皮下投与

繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

10. その他の注意

1) 動物(サル及びイヌ)を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2～3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った[5), 6)]。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた[7)]。イヌの試験において、致死用量ではQTc間隔の軽度な延長が認められた[5), 7)]。

2) 動物実験(ラット)において、0.20及び0.15mg/kg(1.20及び0.90mg/m²)群で精巣-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた[8)]。

3) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験で、評価を行った最低用量である3.125 μg/mL以上で染色体異常誘発性(構造的染色体異常)を示した[9)]。

【薬 物 動 態】

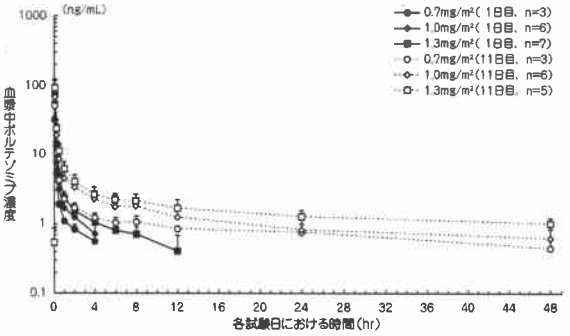
1. 血漿中濃度[10), 11)]

1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²(各n=3、6又は5～7)を単独で、1日1回、週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内投与したときの1日目及び11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。
各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積(V_z)より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日間での比較の結果、1日目と比較し、11日目において、消失半減期($t_{1/2}$)の延長、全身クリアランス(CL)の低下が各用量群で見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度(C_0)並びに血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)も1日目より11日目で高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C_0に用量相関性は認められなかったが、AUCに関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きいが、用量相関性が認められた。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3mg/m²で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ(解析法：ノンコンパートメントモデル)

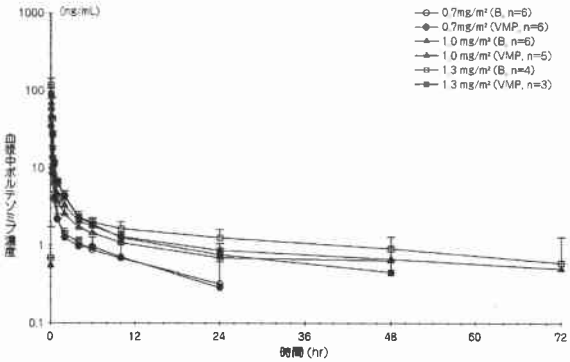
薬物動態パラメータ	試験日	0.7mg/m²(n=3)		1.0mg/m²(n=6)		1.3mg/m²(n=5～7)[注]	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C_0(ng/mL)	1	73.75	7.89	144.92	179.31	185.84	57.65
	11	130.68	71.97	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC (ng・hr/mL)	1	14.04	0.70	28.58	24.86	46.50	19.89
	11	112.01	47.74	108.39	52.32	186.60	49.79
$t_{1/2}$(hr)	1	3.31	0.88	6.81	8.81	16.11	20.75
	11	64.59	30.29	32.46	12.91	57.39	24.92
CL(L/hr)	1	83.35	10.52	105.41	75.66	51.97	18.99
	11	11.77	4.67	19.63	14.50	12.10	3.73
V_z(L)	1	406.92	154.03	520.08	349.87	894.41	682.35
	11	978.51	263.13	731.69	242.35	957.81	350.40

注) 1日目：n=7、11日目：n=5



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3mg/m²で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブ濃度推移(平均値+SD)

2) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²(各n=6、5～6又は3～4)を単独又はメルファラン及びプレドニゾロン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、血漿中ボルテゾミブの薬物動態は本剤単独投与時とメルファラン及びプレドニゾロン併用で大きく異ならなかった。



造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²を単独(B)又はメルファラン及びプレドニゾロン併用(VMP)で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度推移(平均値+SD)

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²を単独又はメルファラン及びプレドニゾロン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ(解析法：ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	投与法	0.7mg/m²(n=6)		1.0mg/m²(n=5～6)[注1)]		1.3mg/m²(n=3～4)[注2)]	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
$C_{0.08h}$ (ng/mL)	単独	45.43	10.09	59.42	18.89	120.3	24.53
	併用	34.40	5.799	69.50	19.46	88.87	19.57
AUC_{last} (ng・hr/mL)	単独	28.82	14.64	62.56	24.80	115.0	28.67
	併用	26.69	12.87	82.77	13.83	75.59	20.43

注1) 本剤単独投与時：n=6、メルファラン及びプレドニゾロン併用時：n=5
注2) 本剤単独投与時：n=4、メルファラン及びプレドニゾロン併用時：n=3

3) 前治療歴のある多発性骨髄腫患者(外国人)に、本剤1.3mg/m²を単独で、1日1回、週2回、2週間(1、4、8、11日目)皮下投与(n=17)及び静脈内投与(n=14)したとき11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、本剤皮下投与時のC_{max}は静脈内投与時の約1/10であったが、AUC_{last}は両投与間で大きく異ならなかった。[12)]

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に本剤1.3mg/m²を皮下投与及び静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ(解析法：ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	皮下投与(n=17)		静脈内投与(n=14)	
	平均値	SD	平均値	SD
C_{max}(ng/mL)	20.4	8.87	223	101
t_{max}(hr)[注]	0.50	(0.08～1.00)	0.03	(0.03～0.08)
AUC_{last}(ng・hr/mL)	155	56.8	151	42.9

注) 中央値(最小値～最大値)

2. 血漿蛋白結合率[13)]

ヒトにおけるボルテゾミブの血漿蛋白結合率は78.9～85.7%であった(*in vitro*、限外ろ過、10～1000ng/mL)。

3. 代謝[14)、15)]

ヒトにおけるボルテゾミブの主な代謝経路は脱ホウ素化であり、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブが主にチトクロームP450 3A4、2C19及び1A2の基質であることが示されている。チトクロームP450 2D6及び2C9の寄与は小さい。また、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブによるチトクロームP450 1A2、2C9、2D6及び3A4への阻害能は弱い(IC_{50}=>30μmol/L、>11.5μg/mL)、チトクロームP450 2C19に対する阻害能(IC_{50}=18μmol/L、6.9μg/mL)が示されているため、本酵素の基質である薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。初代培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブによるチトクロームP450 1A2及び3A4の明確な誘導能は認められなかった。

代謝物の活性の有無：脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない。

4. 排泄

ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は特定されていない。

5. 腎機能障害(外国人)[16)]

クレアチニンクリアランス値(CrCL)で分類した様々な程度の腎機能を有する患者を対象に、本剤の薬物動態試験を実施した。また、透析後に本剤を投与した透析患者も本試験に組み入れた。本剤0.7～1.3mg/m²を週2回静脈内投与したときの8日目のボルテゾミブのクリアランス(CL)は以下の通りであった。

腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブのCL(8日目)

腎機能の程度 (CrCL)	≧60 mL/min/1.73m²	40～59 mL/min/1.73m²	20～39 mL/min/1.73m²	<20 mL/min/1.73m²	透析群
n[注)]	12	9	9	3	8
平均値	30.5	29.6	28.9	27.7	24.7
SD	10.0	18.5	13.5	13.4	10.1

注) 薬物動態評価対象例数

6. 肝機能障害(外国人)[17)]

ビリルビン値で分類した様々な程度の肝機能を有する患者を対象に、本剤0.5～1.3mg/m²を週2回静脈内投与したときのボルテゾミブの用量で規格化したAUCは以下の通りであった。

肝機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの用量で規格化したAUC(8日目)

肝機能の程度 (ビリルビン値)	施設基準値以下	施設基準値の >1.0～1.5倍	施設基準値の >1.5～3倍	施設基準値の >3倍
n[注)]	11	9	8	14
幾何平均値	52.2	51.9	85.0	83.2
変動係数(%)	25.7	90.7	26.6	57.1

注) 薬物動態評価対象例数

【臨 床 成 績】

1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相比較試験(039試験)における成績概要は以下のとおりであった。[18)]

1～3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では1.3mg/m²を静脈内投与した。腫瘍増殖抑制期間(TTP)は、デキサメタゾン群の3.5ヵ月(中央値)に対して、本剤群で6.2ヵ月(中央値)であった。生存期間のハザード比は、0.57(95%信頼区間 0.40、0.81：p<0.05)であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で16.6ヵ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

海外第Ⅲ相比較試験(039試験)における有効性解析の要約

	全患者		前治療回数1回のみ		前治療回数>1回	
	本剤	デキサメタゾン	本剤	デキサメタゾン	本剤	デキサメタゾン
評価項目	n=333	n=336	n=132	n=119	n=200	n=217
TTP						
イベント数(%)	147(44)	196(58)	55(42)	64(54)	92(46)	132(61)
中央値(月)	6.2	3.5	7.0	5.6	4.9	2.9
(95%信頼区間)	(4.9, 6.9)	(2.9, 4.2)	(6.2, 8.8)	(3.4, 6.3)	(4.2, 6.3)	(2.8, 3.5)
ハザード比	0.55		0.55		0.54	
(95%信頼区間)	(0.44, 0.69)		(0.38, 0.81)		(0.41, 0.72)	
p値[注1)]	<0.0001		0.0019		<0.0001	
生存期間						
死亡患者数(%)	51(15)	84(25)	12(9)	24(20)	39(20)	60(28)
ハザード比	0.57		0.39		0.65	
(95%信頼区間)	(0.40, 0.81)		(0.19, 0.81)		(0.43, 0.97)	
p値[注1)]	<0.05		<0.05		<0.05	

注1) 無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

2) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)における成績概要は以下のとおりであった[19)、20)]。

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、メルファラン9mg/m²とプレドニゾン60mg/m²の併用療法(MP療法)とMP療法に本剤(静脈内投与)1.3mg/m²を上乗せしたVMP療法を比較した。腫瘍増殖抑制期間(TTP)は、MP群の15.0ヵ月(中央値)に対して、VMP群で20.7ヵ月(中央値)であった。生存期間は、MP群の43.1ヵ月(中央値)に対して、VMP群では推定不能であった。

海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)における有効性解析の要約

	VMP n=344	MP n=338
TTP		
イベント数(%)	101(29)	152(45)
中央値(月) (95%信頼区間)	20.7(17.6, 24.7)	15.0(14.1, 17.9)
ハザード比(95%信頼区間)	0.54(0.42, 0.70)	
p値[注1)]	0.000002	
生存期間		
死亡患者数(%)	109(32)	148(44)
中央値(月) (95%信頼区間)	NE(46.2, NE)	43.1(34.8, NE)
ハザード比(95%信頼区間)	0.65(0.51, 0.84)	
p値[注1)]	0.00084	

注1) 無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

3) 前治療歴のある多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3021試験)における成績概要は以下のとおりであった[12)]。

1～3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検非劣性試験の皮下投与群及び静脈内投与群では本剤1.3mg/m²を投与した。主要評価項目であるサイクル4までの全奏効率(ORR)は、皮下投与群、静脈内投与群ともに42%であり、非劣性が検証された。副次評価項目である腫瘍増殖抑制期間(TTP)及び1年生存率は、静脈内投与群で9.4ヵ月(中央値)及び76.7%、皮下投与群で10.4ヵ月(中央値)及び72.6%であった。

海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3021試験)における有効性解析の要約

	本剤静脈内投与	本剤皮下投与
サイクル4までの全奏効率(ORR[注1)])		
評価例数	73	145
全奏効例数	31	61
ORR(%)	42	42
p値[注2)]	0.00201	
ORR比(95%信頼区間)	0.99(0.71, 1.37)	
TTP		
評価例数	74	148
中央値(月) (95%信頼区間)	9.4(7.6, 10.6)	10.4(8.5, 11.7)
ハザード比(95%信頼区間)	0.839(0.564, 1.249)	
p値[注3)]	0.38657	
1年生存率(%) (95%信頼区間)	76.7(64.1, 85.4)	72.6(63.1, 80.0)

注1) CR+PR

注2) 非劣性検定でのp値

注3) 無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

※※4) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫に対する国際共同第Ⅲ相試験(LYM3002試験)の成績概要は以下のとおりであった。

造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、リツキシマブ375mg/m²、シクロホスファミド750mg/m²、ドキソルビシン50mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²及びプレドニゾン100mg/m²の併用療法(R-CHOP療法[注1)])と、R-CHOP療法のビンクリスチンを本剤に置き換えたVcR-CAP療法[注2)](本剤[静脈内投与]1.3mg/m²、リツキシマブ375mg/m²、シクロホスファミド750mg/m²、ドキソルビシン50mg/m²及びプレドニゾン100mg/m²)を比較した。無増悪生存期間(PFS)は、R-CHOP群の14.4ヵ月(中央値)に対して、VcR-CAP群で24.7ヵ月(中央値)であった。生存期間は、R-CHOP群の56.3ヵ月(中央値)に対して、VcR-CAP群では推定不能であった。

国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)における有効性解析の要約

	VcR-CAP n=243	R-CHOP n=244
PFS		
イベント数(%)	133(55)	165(68)
中央値(月) (95%信頼区間)	24.7(19.8, 31.8)	14.4(12.0, 16.9)
ハザード比(95%信頼区間)	0.63(0.50, 0.79)	
p値[注3)]	<0.001	
生存期間		
死亡患者数(%)	71(29)	87(36)
中央値(月) (95%信頼区間)	NE(56.0, NE)	56.3(47.2, NE)
ハザード比(95%信頼区間)	0.80(0.59, 1.10)	
p値[注3)]	0.173	

注1) 21日間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m²、シクロホスファミド750mg/m²、ドキソルビシン50mg/m²及びビンクリスチン1.4mg/m²(最大2mg)を1日目に静脈内投与並びにプレドニゾン100mg/m²を1～5日目に経口投与

注2) 21日間を1サイクルとして、本剤1.3mg/m²を1、4、8及び11日目に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²、シクロホスファミド750mg/m²及びドキソルビシン50mg/m²を1日目に静脈内投与並びにプレドニゾン100mg/m²を1～5日目に経口投与

注3) 無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

【薬 効 薬 理】

※※1. 薬理作用[21)、22)、23)、25)]

1) ボルテゾミブは、*in vitro*試験において、ヒト骨髄腫由来RPMI8226及びU266細胞株、ヒトマントル細胞リンパ腫由来SP53、MINO、Grant 519及びJeko-1細胞株並びに多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫患者から分離した腫瘍細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。また、ドキソルビシン、ミトキサントロン、メルファラン又はデキサメタゾンに耐性となった骨髄腫細胞株に対しても増殖抑制作用を示した。

2) ボルテゾミブは、RPMI8226細胞株を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した。

※※2. 作用機序[21)、23)、24)、25)]

1) ボルテゾミブは、腫瘍細胞のプロテアソームを阻害することにより、その増殖を抑制しアポトーシスを誘導する。

2) ボルテゾミブは、細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子NF-κBの活性化を阻害する。

3) ボルテゾミブは、NF-κBの活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

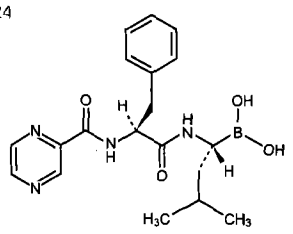
一般名：ボルテゾミブ(JAN)、Bortezomib(JAN)

化学名：{(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl}boronic acid

分子式：$C_{19}H_{25}BN_4O_4$

分子量：384.24

化学構造式：



性　状：白色～微黄白色の粉末又は塊
溶解性：2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくい。
分配係数：k_0=100.87（pH1～8）
k_1＜0.1（pH8.5以上）
（1-オクタノール/水）

【取扱い上の注意】

包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。

※※【承　認　条　件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

ベルケイド注射用3mg：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

※※〈主要文献〉

1）ベルケイド適正使用ガイド（肺障害発現例の情報含む）
2）向井陽美，他：臨床血液，**52**，1859，2011
3）Venkatakrishnan, K. et al.：Clin. Ther., **31**, 2444, 2009
4）Heilmann, A., et al.：Clin Pharmacokinet., **50**, 781, 2011
5）Sutton, A.：ボルテゾミブの毒性試験（社内資料）
6）Hassler, C. R., et al.：ボルテゾミブの毒性試験（社内資料）
7）Hawk, M. A., et al.：ボルテゾミブの毒性試験（社内資料）
8）Pouliot, L., et al.：ボルテゾミブの毒性試験（社内資料）
9）Gudi, R., et al.：ボルテゾミブの染色体異常試験（社内資料）
10）Ogawa, Y., et al.：Cancer Sci., **99**, 140, 2008
11）吉田武：ボルテゾミブの国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（社内資料）
12）Moreau P., et al.：Lancet Oncol., **12**, 431, 2011
13）Fathulla, R., et al.：ボルテゾミブの蛋白結合率の検討（社内資料）
14）Uttamsingh, V.：ボルテゾミブの代謝の検討（社内資料）
15）Read, M.：ボルテゾミブ代謝物の活性の検討（社内資料）
16）腎機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験（社内資料）
17）LoRusso, P. M., et al.：Clin Cancer Res., **18**, 2954, 2012
18）Richardson, P. G., et al.：N. Engl. J. Med., **352**, 2487, 2005
19）San Miguel, J. F., et al.：N. Engl. J. Med., **359**, 906, 2008
20）Mateos, M. V., et al.：J. Clin. Oncol, **28**, 2259, 2010
21）Hideshima, T., et al.：Cancer Res., **61**, 3071, 2001
22）Neumeier, H., et al.：ボルテゾミブの薬理作用（社内資料）
23）LeBanc, R., et al.：Cancer Res., **62**, 4996, 2002
24）McCormack, T.：ボルテゾミブの薬理作用（社内資料）
25）Wang M, et al.：Leukemia., **22**：179, 2008

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター

〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40（土・日・祝日および会社休日を除く）

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

ベルケイド®、VELCADE®は、ミレニアム ファーマシューティカルズ インク. の登録商標です。

JP503040HN